UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954. — N° 271

# RÉGÉNÉRATION

DE LA

# CORTICO-SURRÉNALE

(Étude expérimentale chez le rat)

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le lundi 20 décembre 1954*

PAR

**Jean-Marie-Clément DEVAUX**

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales.
Chargé des fonctions d'assistant d'Histologie à l'École de Médecine de Dakar

**Né à PAU (Basses-Pyrénées), le 20 juin 1928.**

**Examinateurs de la Thèse**

MAYER, professeur ..... *Président.*
TAYEAU, professeur .....
PAUTRIZEL, professeur ..... *Juges.*
STOLL, maître de Conf., agrégé ....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0107

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954. — N° 271

# RÉGÉNÉRATION

DE LA

# CORTICO-SURRÉNALE

(Étude expérimentale chez le rat)

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le lundi 20 décembre 1954*

PAR

**Jean-Marie-Clément DEVAUX**

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales.
Chargé des fonctions d'assistant d'Histologie à l'École de Médecine de Dakar

**Né à PAU (Basses-Pyrénées), le 20 juin 1928.**

**Examinateurs de la Thèse**

MAYER, professeur ..... *Président.*
TAYEAU, professeur .....
PAUTRIZEL, professeur ..... *Juges.*
STOLL, maître de Conf., agrégé ....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1954

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. SIGALAS.

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | CREYX. |
| id. | BROUSTET. |
| Clinique chirurgicale | PAPIN. |
| Clinique chirurgicale | MASSÉ. |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE. |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE. |
| Anatomie pathol. et microsc. clin. | DE GRAILLY. |
| Anatomie | DUFOUR. |
| Anatomie générale et histologie. | MAYER. |
| Hygiène et clin. de la tubercul. | PIÉCHAUD |
| Médecine légale et du Travail. | DERVILLÉE. |
| Electroradiol. et clin. d'él. médic. | REBOUL. |
| Chimie | MESNARD. |
| Matière médicale | GOLSE. |
| Pharmacie | VITTE. |
| Physiologie | FABRE |
| Clin. méd. des maladies des enf. | FONTAN. |
| Zoologie et parasitologie | R. SIGALAS. |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie générale et expérim... | SARIC. |
| Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX. |
| Clinique chirurg. inf. et orthop. | POUYANNE. |
| Clin. médic. et des malad. infect. | AUBERTIN. |
| Chimie biologique et médicale | TAYEAU. |
| Physique méd. et pharmaceutique. | PIFFAULT. |
| Méd. col. et clin. mal. exotiques. | BONNIN. |
| Clin. malad. cutanées et syphilit. | JOULIA. |
| Clin. des mal. des voies urinaires. | DARGET. |
| Clin. mal. nerveuses et mentales. | DELMAS-MARSALET. |
| Clin. d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée. | CASTAGNOU. |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ. |
| Botanique et cryptogamie | GIRARD. |
| Thérapeutique | F.-J. TRAISSAC. |
| Hydrologie thérapeut. et climat. | DUBARRY. |

## PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BLANQUET (Section Pharmacie).

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie).

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

| | MM. |
|---|---|
| Physiologie | Mlle ROUGIER. |
| Bactériologie | MOUSTARDIER. |
| Anatomie pathologique | LEGER. |
| Anatomie | RIGAUD. |
| Pharmacie (1re Section) | R. GOLSE. |

| | MM |
|---|---|
| Pharmacie (2e Section) | MASQUELIER. QUILICHINI. |
| Pharmacie (3e Section) | CAZAUX. |
| Biochimie médicale | NEUZIL. |
| Pathologie expérimentale | FAURE. |

## CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine générale | BERGOUIGNAN. LENG-LÉVY. MORETTI. LAVIGNOLLE. |
| Chirurgie générale | LAUMONIER. CHAVANNAZ. VILLAR. TINGAUD. DEPAULIS. |

| | MM. |
|---|---|
| Obstétrique | CHASTRUSSE. FAUGÈRE. |
| Ophtalmologie | BESSIÈRE. |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS. |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Pédiatrie et Puériculture | VERGER. |
| Méd. légale et méd. du Travail. | L'ÉPÉE. |
| Electro-radiologie | LACHAPÈLE. |
| Odonto-stomatologie | BENOIT. |
| Urologie | LANGE. |

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | LAUMONIER. |
| Accouchements | CHASTRUSSE. |
| Puériculture | VERGER. |
| id. | PERY. |
| Législation pharmaceutique | COUSTOU. |
| Anatomie | CABANIÉ. |
| Cryptogamie | LAUBIE. |
| Obstétricie sociale | MAHON. |
| Physique médicale | DUHAMEL. |

| | MM. |
|---|---|
| Organographie et Physiol. végét. | TEMPERE. |
| Chimie biologique analytique | MARQUEVIELLE. |
| Chimie analytique | BABIN. |
| Pathologie chirurgicale | LAUMONIER. VILLAR. |
| Zoologie pharmaceutique | BAILENGER. |
| Physiologie | BENELLI |

*Le Secrétaire principal de la Faculté :* GAYRAUD.

---

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

---

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE
D'HISTOLOGIE

A Monsieur le Professeur DUBREUIL

*Professeur honoraire d'Anatomie générale et d'Histologie,*
*Membre correspondant de l'Académie de Médecine,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Instruction publique.*

---

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe CONSTANS

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine*
*et des Troupes coloniales,*
*Spécialiste des Hôpitaux maritimes,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Croix de guerre* 1939-1945.

---

A Monsieur le Médecin général de 1re classe TABET

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine*
*et des Troupes coloniales,*
*Spécialiste des Hôpitaux maritimes,*
*Commandeur de la Légion d'honneur,*
*Commandeur de l'Ordre de la Santé publique,*
*Officier du Mérite maritime.*

# A NOS JUGES

Monsieur le Docteur STOLL

*Chargé des fonctions de Maître de conférence agrégé d'Histologie,*
*Docteur ès sciences.*

Monsieur le Professeur PAUTRIZEL

*Docteur ès sciences,*
*Directeur du Laboratoire départemental de sérologie,*
*Expert de l'Organisation mondiale de la Santé,*
*Croix de guerre* 1939-1945,
*Officier d'Académie.*

Monsieur le Professeur F. TAYEAU

*Professeur de Chimie biologique et médicale,*
*Docteur ès sciences,*
*Officier d'Académie.*

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

### Monsieur le Professeur G. MAYER

*Professeur d'Histologie et d'Embryologie,*
*Officier d'Académie.*

Qui nous a accueilli dans son laboratoire et qui nous a toujours guidé dans nos travaux.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude.

# RÉGÉNÉRATION

DE LA

# CORTICO-SURRÉNALE

(Étude expérimentale chez le rat)*

## SOMMAIRE


I. Introduction.

A. *Morphologie des glandes surrénales chez les Vertébrés supérieurs.*

B. *Histo-physiologie de la cortico-surrénale :*

1° Fonctions.

2° Régulation :

*a*) Hypophyse.

*b*) Gonades.

*c*) Extraits corticaux et cortico-stéroïdes.

C. *Tests morphologiques de la fonction :*

2° Au niveau des effecteurs :

1° Au niveau de la glande.

*a*) Les phosphatases alcalines.

*b*) Le glycogène hépatique.

*c*) Vésicules séminales.

II. Position du problème.

A. *Morphologique : la zone génératrice*

B. *Fonctionnel.*

III. Technique.

IV. Résultats.

A. *Histologie et cytologie de la cortico-surrénale en régénération :*



* Travail réalisé avec l'aide de la Caisse régionale de Sécurité sociale de Bordeaux (Centre de biologie préventive).

Premier jour au septième jour.
Douzième, quinzième et trentième jour.

B. *Recherche histo-chimique des phosphatases alcalines :*

1° Duodénum.
2° Rein
3° Foie.

C *Recherche histo-chimique du glycogène hépatique.*

D *Androgènes. Castration plus énucléation :*

1° Histologie :

*a*) Témoin
*b*) Glande régénérée.

2° Histo-chimie des effecteurs :

*a*) Phosphatases alcalines.
*b*) Glycogène hépatique.

3° Vésicules séminales.

V. Discussion.

A. *Les problèmes posés par la régénération du cortex surrénalien.*

1° Les différentes techniques d'expérimentation :

*a*) Lieu de la régénération.
*b*) Variation dans les techniques utilisées.

2° Origine de la régénération tissulaire :

*a*) Les différentes théories :
— Origine capsulaire;
— Origine glandulaire.

*b*) Résultats personnels.

B. *Activité histo-physiologique de la surrénale régénérée.*

1° Travaux antérieurs.
2° Phosphatases alcalines :

*a*) Duodénum.
*b*) Rein.
*c*) Foie.
*d*) Critiques.

3° Glycogène hépatique.
4° Vésicules séminales.

VI. Conclusions.

VII. Bibiographie.

# INTRODUCTION

## A. — *Morphologie des glandes surrénales chez les vertébrés supérieurs.*

Il y a presque un siècle, en 1856, que Vulpian, se basant sur l'action d'une solution faible de perchlorure de fer, montra que la surrénale n'était pas un tout, mais représentait l'association de deux tissus distincts, qui réagissaient différemment sous l'action du réactif chimique : la partie centrale se colorant en vert, puis en violet, la couronne périphérique restant incolore. Vulpian reprit l'expérience sur le sang afférent et efférent de cette glande et ne trouva un résultat positif que sur le sang de la veine efférente; il émit alors l'hypothèse d'une sécrétion déversée directement dans le milieu intérieur, au moment même où Claude Bernard formulait sa théorie de la sécrétion interne.

Cette dualité de la surrénale devait être confirmée par l'embryologiste Mitsukuri, qui démontra en 1882 la double origine de cette glande : la portion corticale provenant du mésoderme, la médullaire de l'ectoderme. En 1901, Takamine donne le nom d'adrénaline au produit d'excrétion de la médullo-surrénale; en 1904, Stolz en réussit la synthèse chimique. Pour en revenir à la partie périphérique ou cortico-surrénale, il fallut attendre 1883, que Janosik, et 1885, Mihalhocovics, trouvent son origine embryonnaire : l'épithélium du cœlome. Sa formation précède celle de la médullaire. En 1845, Simon et, en 1846, Von Ecker, ouvrent la voie de l'étude histologique de la cortico-surrénale en décrivant sa topographie générale sans en connaître son rôle; la glande est composée de cellules de type épithélial agencées en

cordons séparés par des capillaires. Ces cellules présentent des granulations variables dans leur topographie et à travers les différentes espèces animales; reprenant l'étude de ces inclusions, Alexander, en 1892, en étudie les caractères de solubilité; Kaiserling et Orgler, en 1900, la biréfringence; Aschoff, en 1906, la nature chimique; il s'agit d'une graisse labile de nature cholestérolique.

Notre étude se bornera à la portion mésodermique de la glande ou cortico-surrénale.

Il faut atteindre, dans l'échelle animale, le niveau des Mammifères placentaires pour qu'il soit possible de trouver une glande cortico-surrénale individualisée en « cortex », ayant la forme d'une sphère creuse, dont le centre est occupé par du tissu médullaire. Le rapport de volume cortex sur médullaire varie suivant les espèces : 5 chez le Chien, 17 chez le Chat, 20 chez le Rat, 62 chez le Cobaye. La première description logique de ce cortex est due à Arnold, en 1866, qui y distingua trois zones : externe, moyenne et interne. Ces différentes couches sont constituées de cellules agencées en cordons (Koelliker, 1854) et non pas en tubes, comme Von Ecker en avait émis l'hypothèse en 1846. La zone externe mince ou glomérulaire est caractérisée par des éléments cellulaires ayant une disposition pseudo acineuse; ces formations sont séparées par des cloisons conjonctives émanant de la capsule périphérique. La couche moyenne ou fasciculée, dont l'épaisseur est la plus grande, est formée de cordons cellulaires, parallèles entre eux, et perpendiculaires à la surface de la glande. Les capillaires y sont nombreux. Il faut signaler que c'est la zone la plus riche en enclaves lipoïdes, surtout au niveau de sa portion la plus interne. La topographie générale de la zone interne ou réticulée est différente; les cordons cellulaires, dirigés en tous sens et anastomosés entre eux forment des mailles enfermant des capillaires très nombreux; quelques éléments conjonctifs peuvent marquer la limite entre la zone interne de la réticulée et la médullaire, surtout dans les surrénales adultes.

Au point de vue vascularisation, Verzar a montré que la surrénale reçoit, par minute et pour 100 grammes de tissu, 50 fois plus de sang que le muscle, 6 fois plus que le rein.

L'innervation ne semble pas jouer un rôle très important au niveau du cortex. En 1944, Mac Farland, dénervant des surrénales de Rat, ne constata aucune lésion au niveau du cortex. De même dans les cas de greffes, la surrénale transplantée continue à jouer un rôle suffisant pour maintenir un état physiologique normal.

### B. — *Histo-physiologie de la cortico-surrénale.*

#### 1° Fonctions.

Malgré les innombrables travaux relatifs au rôle joué dans l'organisme par le cortex surrénalien, les données actuelles ne permettent pas de poser des affirmations, mais seulement des présomptions. Un seul point n'est plus discuté depuis Brown-Séquard, en 1856 : la double surrénalectomie entraîne la mort dans un délai plus ou moins long, variable suivant les espèces. Addison, le premier, en 1849, chez l'Homme, fit le parallèle entre les altérations de la surrénale et le syndrome clinique correspondant, caractérisé par de la pigmentation, de l'asthénie, des troubles circulatoires, nerveux, digestifs, une perturbation de tous les métabolismes. Au point de vue expérimental, deux méthodes d'investigation sont possibles : la suppression totale ou partielle des surrénales, entraînant un syndrome corticoprive et l'injection d'extraits glandulaires « in kretum », ou de cortico-stéroïdes comme la doca. Simultanément sont étudiées les variations au niveau des effecteurs supposés.

D'une façon très schématique et classique, le cortex surrénal excrète dans le milieu intérieur deux grands groupes d'hormones :

— les minéralocorticoïdes, dont le type est la désoxycorticostérone, plus connue sous le nom de Doca, agissent plus

spécialement sur la régulation du sodium et du potassium;

— les glycocorticoïdes, dont le représentant principal est la cortisone, régissent en partie le métabolisme des glucides; ce sont eux qui sont responsables du dépôt de glycogène au niveau du foie et des muscles.

D'autres fonctions de moindre importance ont été attribuées au cortex surrénalien. Se basant sur les modifications des caractères sexuels secondaires apparaissant chez l'Homme au cours de certaines tumeurs cortico-surrénaliennes, des auteurs ont voulu voir une possibilité de sécrétion par le cortex d'hormones sexuelles : androgène et œstrogène. C'est en 1927 que Howard-Miller désigne sous le nom de zone X la partie la plus interne de la réticulée chez la Souris prépubère. La zone X apparaît chez la Souris mâle et femelle vers l'âge de 10 jours. Elle disparaît au moment de la puberté chez le mâle et au cours de la première grossesse chez la Souris femelle. L'ablation des testicules chez le Souriceau mâle avant la puberté provoque le maintien de la zone X pendant quelques mois; la castration chez la Souris mâle adulte suscite la réapparition de la zone X, et l'administration de Testostérone la fait à nouveau disparaître. En 1949, Chester Jones émet l'hypothèse d'une action simultanée de la stimuline hypophysaire L. H. sur la glande interstitielle du testicule et sur la zone X de la surrénale, avec comme résultat direct une sécrétion d'androgène.

Au cours de la première gestation chez la Souris, la zone X disparaît; l'ovaire serait alors responsable d'une sécrétion d'androgène, ainsi que l'ont montré Idzkowsky et Starkey en 1942, en greffant un ovaire dans l'oreille d'une Souris mâle castrée.

Ce sont tous ces faits qui ont amené l'hypothèse d'une sécrétion d'hormone mâle par cette zone. Toutefois, pour Jaimes Celestino da Costa, en 1941, la zone X ne représente qu'un stade normal du développement du cortex surrénalien.

En 1950, Weinstein, Schiller et Charipper, expérimentant sur des Rates castrées, greffent des fragments de surrénale

au niveau de l'utérus; par l'étude du tractus, ils notent une action œstrogénique imputable, semble-t-il, au greffon.

Il faut noter encore le rôle joué par la cortico-surrénale au niveau des organes lymphoïdes et en clinique l'action de la cortisone sur le conjonctif interstitiel, que nous n'avons pas exploré dans ce travail.

**2° Régulation.**

a) *Hypophyse.* — La cortico-surrénale, comme toutes les glandes endocrines, est sous la dépendance du système hypophysaire par l'intermédiaire d'une stimuline spécifique ou A. C. T. H.

Aux environs de 1927, Smith, chez le Rat, note l'atrophie de la glande surrénale après hypophysectomie. Houssay, en 1933, spécifie que l'atrophie porte uniquement sur le cortex, la médullaire n'étant pas touchée. L'injection d'A. C. T. H. rétablit une structure normale au niveau de la glande.

Un point est cependant curieux : l'hypophyse, par l'intermédiaire de l'A. C. T. H., exerce son action chez le Rat, pour Deane et Greep en 1946, uniquement sur les deux zones les plus internes.

Hypophysectomisant des Rats, ces auteurs observent une atrophie des couches fasciculées et réticulées, alors que la glomérulaire reste intacte. Se basant sur leurs résultats, ils émettent l'hypothèse d'une sécrétion d' « hormone du sel » par la glomérulaire et d'une « hormone du sucre » par la fasciculée et la réticulée. Un autre auteur, Albright, est venu compléter, en 1943, cette théorie en démontrant que la zone réticulée ou « zone de l'azote » était en rapport avec le métabolisme protidique.

Le problème se complique encore si l'on pense à Feldman, qui, en 1951, constate chez certaines espèces de Rat que l'hypophysectomie avait la même action atrophiante sur la glomérulaire que sur les autres zones.

b) *Gonades.* — Les œstrogènes ont une action indiscutée, mais toutefois variable, sur les surrénales. Chez des animaux

mâles impubères, Clausen et Fredeunberger, en 1939, Selye et Albert en 1942, ont montré que l'injection de folliculine provoquait une atrophie de la glande. Au contraire, de nombreux auteurs, parmi lesquels Leiby en 1933, Ellison et Burch en 1936, Lacassagne et Raynaud en 1937, Burrows en 1949, ont vérifié que chez l'animal adulte femelle ou mâle, castré, les œstrogènes produisent une hypertrophie de la surrénale.

L'hormone mâle semble avoir une influence opposée; l'androgène injectée chez un mâle empêche l'hypertrophie qui existe après la castration. Hall et Korenchevsky en 1938, de même Mac Even, Selye, Collip en 1937, Wolfe et Hamilton en 1939, Mazer et Mazer en 1939, montrent que l'administration de testostérone à des femelles provoque une diminution du poids de leur surrénale.

En résumé, la castration, qui provoque au niveau de la surrénale une atrophie chez la femelle et une hypertrophie chez le mâle, égalise à peu près le poids de cette glande dans les deux sexes.

c) *Extraits corticaux et corticostéroïdes.* — Classiquement, le mécanisme des variations structurales observées au niveau du cortex, après injection d'extraits glandulaires, a, pour Ingle, 1938, son origine dans un équilibre constant entre le taux d'hormone existant dans le milieu intérieur et la quantité d'hormone excrétée par la glande.

Morcelant le problème, Carnes, Ragou, Ferrebee et O'Neill, en 1941, montrent qu'une injection de désoxycorticostérone fait disparaître les enclaves lipidiques de la glomérulaire du Rat. En 1949, Greep et Deane, injectant de la corticostérone à des Rats, notent une mise au repos de la fasciculée. Ces faits sont en faveur d'une spécialisation de fonction des différentes cellules de la cortico-surrénale. Récemment, Guyon et Marois, en 1954, ont repris cette question en utilisant le Magot de Barbarie comme animal d'expérience. Ces auteurs injectent soit de la Doca, soit de la cortisone, soit de l'œstradiol; leurs résultats sont les suivants : 30 injections de 30 mg. de Doca pendant trente jours, chez un jeune mâle,

provoquent une diminution de l'épaisseur de la glomérulaire; 32 injections de cortisone à raison de 100 mg. par jour chez un mâle respectent la glomérulaire, mais touchent la fasciculée, qui s'aplasie; pour l'œstradiol, un mâle ou une femelle ayant reçu 6 mg. de cette hormone à raison de 200 gammas par jour présente des atteintes de la région profonde de la glomérulaire et de la fasciculée. Guyon et Marois concluent : « La réponse de chaque zone de la cortico-surrénale du Magot d'Algérie (glomérulée, fasciculée, réticulée et quatrième zone juxta-médullaire) varie selon les hormones injectées (désoxycorticostérone, cortisone, œstradiol). »

### C. — *Tests morphologiques de la fonction.*

#### 1° Au niveau de la glande.

Les tests histo-chimiques du fonctionnement de la cortico-surrénale ont été étudiés par Verne en 1952. Cet auteur cite notamment les variations des enclaves lipidiques, la recherche de l'acide ascorbique, la fluorescence, les méthodes histo-chimiques pour la mise en évidence des aldéhydes. Dans le cas d'hyperactivité surrénalienne, les auteurs, tels que Levin en 1945, trouvent une diminution du cholestérol au niveau du cortex; Skelton, Fortier et Selye, en 1949, une diminution de la teneur en acide ascorbique; Greep et Jones, en 1950, une disparition presque complète des enclaves cellulaires. Certaines expériences ont même été conduites dans le but de mettre en évidence *in situ*, par des colorations électives, les hormones elles-mêmes : Reinstein et Shopper en 1943, Dempsey et Wislocki en 1944.

Les résultats, bien que paraissant concordants, ne peuvent servir de base sûre. Prenons l'exemple des lipides qui disparaissent après une injection d'A.C.T.H. chez le Rat. Les résultats que l'on peut tirer de cette fluctuation se compliquent chez d'autres animaux, tels que le Bœuf ou le Hamster (Alpert, 1950), qui ne possèdent pas d'enclaves lipidiques au

niveau de leur fasciculée. Ce test, classiquement rangé comme spécifique d'une activité sécrétoire du cortex surrénalien, permet de supposer, mais non d'affirmer.

2° **Au niveau des effecteurs.**

Comme pour toutes les endocrines, l'intérêt est moins de savoir si la glande sécrète peu ou beaucoup, que de connaître l'intensité de ces modifications, qui servent de tests; on conclut alors à une activité plus ou moins importante de la glande. Nous avons utilisé au cours de nos expériences deux tests histo-chimiques : test du glycogène hépatique et test de la présence de phosphatases alcalines au niveau du rein, du duodénum et du foie; pour les androgènes, nous avons pratiqué l'examen des vésicules séminales.

a) *Les phosphatases alcalines.* — La mise en évidence sur coupe des phosphatases alcalines selon la technique de Gomori a fait faire un gros progrès à l'histo-chimie.

Au niveau du rein, les phosphatases alcalines garnissent les bordures en brosse des segments proximaux des tubes contournés (Verne et collaborateurs).

Les phosphatases alcalines se localisent au niveau des cellules à plateaux striés. Or, Verzar (1939), le premier, indiqua que les processus de phosphorylation des oses et des lipides étaient soumis à l'activité de la cortico-surrénale.

Soulairac en 1948, Verne et Hébert en 1948, puis Verne en 1951, confirment le rôle joué par le cortex surrénalien dans la teneur en phosphatases alcalines de l'intestin. Leurs expériences montrent que la surrénalectomie accompagnée de castration chez des Rats de 100 grammes fait disparaître cette diastase du tube digestif. Cette activité phosphatasique, dont la mise en évidence signe une importante activité métabolique, est donc sous la dépendance des hormones cortico-surrénales.

b) *Glycogène hépatique.* — Chez l'animal, la surrénalectomie bilatérale provoque une disparition du glycogène hépa-

tique, ainsi que l'ont montré Long, Katzin et Fry en 1940. Inversement, ces auteurs, après injection d'extraits surrénaux, observent une réapparition du glycogène.

En 1948, Brownell et Hartmann trouvent que chez la Souris mâle la charge glycogénique au niveau du foie atteint son maximum vingt-neuf jours après une énucléation bilatérale.

Deux techniques peuvent être utilisées pour cette recherche : le dosage chimique et la détection sur coupe par les méthodes histo-chimiques. C'est cette dernière que nous avons employée au cours de nos expériences. Il faut souligner un point : cette méthode histologique n'est que semi-quantitative, alors que le dosage chimique donne des résultats quantitatifs; il serait intéressant de refaire les mêmes expériences en utilisant les deux méthodes.

c) *Vésicules séminales.* — Les opinions des auteurs sont diverses sur l'existence possible d'une sécrétion d'androgène par la surrénale. En 1941, Warren et Nelson; en 1948, Katsh, Gordon, et Charipper, Jost en 1948, montrent que la greffe de surrénales au niveau des vésicules séminales, chez des Rats castrés, empêche leur involution. Récemment, Jost et Geloso, en 1954, pratiquent des greffes de surrénales embryonnaires au niveau de vésicules séminales de Rats castrés, puis surrénalectomisés. Jamais, dans leurs résultats, ils n'ont pu déceler la moindre stimulation de l'épithélium des vésicules séminales.

## II

## POSITION DU PROBLEME

### A. — *Problème morphologique : la zone génératrice.*

Gottschau, en 1883, fut l'un des premiers auteurs à s'intéresser au problème de la zonation du cortex surrénalien. Il émit l'hypothèse d'une évolution centripète : couche germinative périphérique complétée d'une couche consomptive centrale. En 1902 et 1903, Mulon reprend cette théorie en y ajoutant deux observations nouvelles. Pour cet auteur, les cellules les plus internes de la réticulée tombent dans le courant circulatoire; il note de plus qu'au niveau de la glomérulaire, « la division directe » des cellules est un phénomène constant, donnant à cette couche l'importance d'un *stratum germinativum*. Mulon conclut en ces termes : « Il y a genèse de cellules dans les régions périphériques de la glande et destruction de cellules dans la zone centrale de l'écorce. Une dernière conclusion s'impose donc à l'esprit : c'est qu'entre ces deux points se produit une migration lente des éléments glandulaires. »

D'autres explications furent données depuis l'hypothèse de Mulon. En 1939, Bachmann décrit un « blastème » de cellules peu différenciées, situé dans l'épaisseur de la capsule, qui serait responsable, par migration, du renouvellement des éléments cellulaires du cortex surrénalien.

Les données les plus précises doivent être attendues, soit de l'embryologie, soit de la régénération expérimentale. Celestino da Costa, en 1914, donne les résultats de ses recherches sur la cytogénèse des glandes surrénales du Cobaye; ses

conclusions sont opposées à la théorie du rôle germinatif de la glomérulaire. Il base ses résultats sur les observations faites chez l'embryon avant le stade de 18 millimètres; le cortex surrénalien présente alors un aspect réticulaire uniforme; l'apparition d'une glomérulaire et d'une fasciculée est secondaire. En outre, le rapport des mitoses est plus important au niveau des couches centrales que dans la zone toute externe. Poursuivant ces travaux, cet auteur, en 1928 et 1929, étudie le pouvoir de régénération de la surrénale après ablation partielle. Tous ses résultats sont négatifs; il pense que la présence du tissu médullaire par l'intermédiaire de l'adrénaline inhibe tout pouvoir régénérateur.

La régénération expérimentale apporte quelque lumière sur ce problème; deux techniques sont utilisées : la greffe d'un fragment de glande et l'énucléation.

En 1887, Canalis n'obtient aucun résultat avec des greffes intrarénales. D'autres auteurs, plus heureux, tels Stilling en 1905, Stoerk et Von Haberer en 1908, Lévy et Blalock en 1928, Pomerat, Breckinridge et Gordon en 1944, réussissent à maintenir en vie leurs animaux par prise de la greffe. Les résultats de toutes ces observations permettent de penser à une possibilité d'adaptation du greffon glandulaire, mais n'apportent aucun renseignement précis sur le problème de la couche génératrice.

La technique de l'énucléation permet à l'observateur de pouvoir suivre toutes les étapes de la régénération glandulaire à partir de la capsule ou des cellules glandulaires laissées après l'acte opératoire. C'est cette méthode que nous employons chez le Rat, en étudiant les surrénales régénérées du premier jour au trentième jour après l'énucléation.

### B. — *Problème fonctionnel.*

Au problème de la restauration histologique des zones se superpose le problème de la restauration fonctionnelle de la glande.

Etudiée en 1949 par Deane et Greep, par Jones et Spolding en 1954, l'activité de la cortico-surrénale, plus spécialement au point de vue des métabolismes minéraux et glucidiques, paraît revenir à la normale entre le troisième et le cinquième jour après l'énucléation. Dans le cas présent, nous avons pris comme tests morphologiques d'activité le dépôt de glycogènes au niveau du foie (Long, Katzin et Fry en 1940) et la présence des phosphatases alcalines dans le rein, le foie, le duodénum (cf. Verne 1951); il a été ainsi possible de suivre en parallèle les variations de ces tests et la structure histologique de la surrénale en voie de régénération.

La possibilité d'une sécrétion de substance androgénomimétique a été envisagée; pour éliminer les facteurs gonadiques, la castration a été pratiquée dans un lot de Rats simultanément avec l'énucléation.

## III

## TECHNIQUE

Les animaux ayant servi à l'expérimentation sont des Rats mâles adultes, de race Wistar; leurs poids varient de 200 à 400 grammes environ. Les Rats sont pesés avant chaque opération. L'énucléation bilatérale est pratiquée sous anesthésie générale à l'éther. Les incisions cutanées, puis musculaires latéro-dorsales au niveau des reins, repérés préalablement par palpation, laissent apparaître les surrénales au niveau du pôle supérieur du rein. Elles sont entourées par une capsule conjonctive propre et noyées par la graisse périrénale que l'on agrippe avec une pince moustique, permettant ainsi d'amener la glande dans une position favorable pour le reste de l'opération. Une petite entaille est pratiquée au niveau du pôle supérieur de la capsule propre de la surrénale au moyen de ciseaux pointus; à l'aide de pince fine à mors recourbés, on extrait le maximum de parenchyme glandulaire en pressant le pôle inférieur de la glande maintenu par la capsule et la pince moustique et en remontant doucement vers le pôle supérieur, au niveau duquel jaillit le parenchyme par l'incision pratiquée. On relâche la pince moustique, laissant ainsi la capsule propre, et ce qui peut rester de corticale adhérente reprendre sa place anatomique. On recoud successivement en deux plans : musculaire, en surjet, et cutané, en points séparés. Les Rats sont ensuite remis dans leur cage et soumis au même régime (1) et à la

(1) Farine blanche ..... 40,0
Farine d'avoine ..... 40,0
Farine de poisson ..... 11,0
Farine de germe de blé ..... 5,0
Levure sèche ..... 0,5
Babeurre ..... 3
NaCl ..... 0,5

même température ambiante que les animaux normaux. Au bout du laps de temps fixé, variant de un à trente jours, les Rats sont pesés, puis sacrifiés.

Les organes prélevés sur chaque animal sont :

*a*) Rein droit et surrénale correspondante, thyroïde, hypophyse, prostate, vésicules séminales. Ces pièces sont fixées dans du liquide de Bouin pour études histologique et cytologique.

*b*) Rein gauche et surrénale gauche, un fragment de foie, un fragment du duodénum pour la mise en évidence des phosphatases alcalines. Ces pièces sont fixées dans de l'acétone et placées à la glacière à 4°.

*c*) Un fragment de foie est placé dans du liquide de Wislocki [1] pour la recherche du glycogène.

Les techniques de coloration employées sont les suivantes :

*a*) Pour toutes les pièces fixées au liquide de Bouin, on pratique une coloration à l'hémalun-éosine; en outre, les surrénales régénérées sont colorées par une méthode trichrome dérivée de la technique de Masson.

*b*) La mise en évidence des phosphatases alcalines est pratiquée suivant la méthode originale de Gomori :

— Fixation par l'acétone à 4° : douze heures.
— Déshydrater par deux bains d'acétone de six heures chacun à la température ambiante.
— Passage dans le benzol : deux bains de trente minutes.
— Inclure à la paraffine (ce temps ne doit pas dépasser deux heures à une température supérieure à 54°).

Incubation des coupes dans la solution de glycérophosphate de sodium de pH = 9,2 : douze heures à l'étuve à 37°

(1) Acide picrique en solution saturée dans l'alcool absolu. 90 cm³
Formol neutre ..... 10 cm³
— Fixer de six à douze heures.
— Deux bains de lavage à l'alcool absolu.
— Un bain alcool absolu et chloroforme (ää).
— Chloroforme.
— Paraffine.

| | |
|---|---|
| Glycérophosphate de sodium à 2 % ..... | 100 cm³ |
| Véronal sodique à 2 % ..... | 100 cm³ |
| Chlorure de calcium à 2 % ..... | 20 cm³ |
| Eau distillée ..... | 200 cm³ |

— Lavage à l'eau distillée.
— Nitrate de cobalt à 2 %.
— Lavage à l'eau distillée.
— Sulfure d'ammonium.

(Quelques gouttes de sulfure d'ammonium dans un tube de Borel rempli d'eau distillée jusqu'à coloration jaune pâle).

Une coupe témoin est mise à incuber à l'étuve dans une solution sans glycérophosphate.

*c*) La recherche du glycogène est effectuée par deux techniques : carmin de Best et gomme iodée.

## IV

## RESULTATS

### A. — *Histologie et cytologie de la cortico-surrénale en régénération.*

**Premier jour** (fig. 1).

A la coupe de la glande, trois zones concentriques se distinguent nettement :

*a*) La capsule conjonctive périphérique présente une solution de continuité correspondant à l'incision pratiquée au cours de l'opération, pour l'expulsion du parenchyme; elle est le siège d'un œdème important, qui dissocie les fibres et les cellules conjonctives, et d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles.

*b*) Les restes de parenchyme cortical sont représentés par une mince couche de cellules adhérentes à la capsule, correspondant à la partie externe de la glomérulaire. L'épaisseur varie d'une à trois et parfois même six assises cellulaires.

Ces cellules sont polyédriques, à cytoplasme clair, à noyau porteur d'une masse chromatinienne centrale. Elles sont agencées en cordons, dissociées par un exsudat fibrino-hématique contenant de nombreux éléments inflammatoires d'origine sanguine.

Une remarque est à faire : par suite du traumatisme opératoire, il peut arriver que quelques cellules glandulaires soient incluses accidentellement entre les éléments conjonc-

tifs de la capsule; certaines disparaissent par cytolyse, d'autres se multiplient, donnant naissance à de petits adénomes corticaux dont la croissance est parallèle à celle de la glande en voie de régénération; leur capsule n'est qu'un dédoublement de la capsule propre de la glande.

*c*) La cavité centrale est occupée par un coagulum fibrino-hématique largement pourvu d'éléments d'origine sanguine polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, mononucléaires.

**Deuxième jour** (fig. 2).

*a*) La capsule est mieux individualisée; l'œdème en régression permet aux éléments conjonctifs de recouvrer un agencement normal.

*b*) Le parenchyme glandulaire apparaît plus nettement; les cellules qui le constituent sont de type fasciculé, toutes semblables entre elles, disposées en travées, enserrant des capillaires reconnaissables à leurs parois tapissées de cellules endothéliales. Ces éléments glandulaires se présentent sous une forme polyédrique à cytoplasme finement granuleux renfermant de minuscules inclusions, périnucléaires, sphériques, colorées en gris par le trichrome; les noyaux de grande taille, ronds ou ovalaires, renferment une chromatine disposée en une fine poussière au milieu de laquelle se détachent une ou deux mottes chromatiniennes d'une taille égale à environ un quart de celle du noyau. Les mitoses sont très rares et leur localisation est juxta-capsulaire. Entre les cellules glandulaires, quelques éléments conjonctifs fibrillaires représentent le connectif interstitiel au niveau duquel l'infiltrat inflammatoire est en voie de régression.

*c*) Le noyau fibrino-hématique offre les mêmes aspects que ceux observés le premier jour.

**Troisième jour.**

*a*) Au sein même de la capsule périphérique entre les fibres conjonctives, on trouve quelques îlots de trois ou quatre

cellules qui, par leur morphologie; peuvent être assimilées à des cellules glandulaires ectopiques, retrouvées sur les coupes pratiquées un jour après l'énucléation.

*b*) L'ébauche de la structure définitive de la glande surrénale régénérée est encore imprécise. En effet, dans la zone sous-capsulaire, les restes de la couche glomérulaire initiale ne se distingue pas nettement de ce qui sera la fasciculée. reconnaissable à l'agencement en cordons radiés de ses éléments cellulaires. C'est à ce stade que deux types de cellules peuvent être décrits :

— des cellules polyédriques à cytoplasme clair finement granuleux, parfois vacuolisé, à noyau volumineux, peu basophile, renfermant une ou deux mottes de chromatine. Ces éléments sont les plus nombreux : nous les appellerons cellules de type I;

— des cellules souvent triangulaires, plus petites que les précédentes, à cytoplasme foncé, ne renfermant jamais de vacuoles, à noyau très fortement basophile. Ces éléments (fig. 3) type II, peu nombreux, se retrouvent surtout dans la zone juxta-capsulaire; toutefois, certains d'entre eux, isolés, s'enclavent dans les cordons de la fasciculée.

La présence de quelques mitoses ne permet pas de définir une zone cinétiquement plus active qu'une autre.

La charpente conjonctive est surtout cellulaire, le trichrome ne permettant pas de mettre en évidence de fibres conjonctives entre les travées de cellules endocrines. La structure de glande à sécrétion interne est complétée par la présence de nombreux capillaires sinusoïdes dont la disposition est superposable à celle existant au niveau de la glande normale.

*c*) Le coagulum fibrineux central renferme quelques éléments inflammatoires en voie de nécrose.

Dès lors, la capsule périphérique et le noyau fibrineux ne présentent plus de modifications spéciales; aussi nous bornerons-nous à poursuivre l'étude des modifications de la

zone intermédiaire endocrine, jusqu'à disparition complète du coagulum central, stade ultime de la régénération glandulaire.

### Quatrième jour.

Si l'organisation générale permet de distinguer une glomérulaire, à la périphérie, prolongée vers l'intérieur par des cordons cellulaires constituant la fasciculée, il ne semble pas exister de différences au niveau des cellules. Cette dernière zone sera pratiquement seule à s'accroître au cours des jours suivants.

Les cinèses sont plus nombreuses, mais les points de réelle activité ne peuvent recevoir de localisations précises, tant au niveau de la glomérulaire que de la fasciculée (fig. 4). Au point de vue cellulaire, la répartition des cellules de types I et II n'est pas modifiée; toutefois, la présence au sein du cytoplasme cellulaire de vacuoles lipidiques, dont le nombre est plus élevé au niveau de la fasciculée qu'au niveau de la glomérulaire, est en faveur d'une certaine activité sécrétrice vérifiée par les tests au niveau des effecteurs. Le connectif de soutien est plus dense et le trichrome permet de mettre en évidence, outre les fibroblastes, quelques fibres conjonctives.

### Cinquième jour.

Le balancement entre l'accroissement du parenchyme glandulaire et la résorption progressive du coagulum central se poursuit au profit de la zone endocrine. La couche externe apparaît toujours semblable à elle-même avec une architecture pseudo-acineuse. Les cellules ne renferment pas de vacuoles lipidiques. Les cordons cellulaires de la fasciculée refoulent progressivement la masse fibrineuse centrale, dont ils sont toutefois séparés par une mince zone constituée de fibroblastes et de fibres conjonctives. La glande corticale en voie de régénération est donc bien limitée : vers l'extérieur

par la capsule, vers l'intérieur par cette « capsule interne ». Les éléments cellulaires ne présentent pas de différence avec les jours précédents. La charpente conjonctive intraparenchymateuse est nettement majorée. L'activité cinétique est intense au niveau des deux zones.

**Sixième jour.**

Les images observées sont superposables à celles du cinquième jour, une seule différence portant sur la fasciculée, dont la charge lipidique a diminué très fortement.

**Septième jour** (fig. 5).

*a*) Au sein même de la capsule qui s'est épaissie, quelques fibroblastes en mitoses (fig. 6) dénotent un certain degré d'activité cinétique.

*b*) Au niveau de la glomérulaire, dont la topographie est superposable à celle d'une glande normale, les cellules dont la majorité est représentée par des éléments de taille réduite, à noyau fortement chromatique, présentent de nombreuses mitoses : leur charge lipidique est nulle. Les cordons radiés de la fasciculée repoussent toujours la mince zone conjonctive qui entoure les vestiges du coagulum central. La répartition des éléments cellulaires est la même que celle observée aux stades précédents. De même qu'au niveau de la glomérulaire, les cinèses sont nombreuses, mais la rareté des vacuoles lipidiques est remarquable. Quelques polynucléaires neutrophiles infiltrent le connectif interstitiel.

**Douzième jour.**

Le douzième jour qui suit l'énucléation représente un nouveau stade du processus de régénération. Plusieurs faits nouveaux apparaissent. Tout d'abord, au niveau de la glomérulaire, deux zones se distinguent nettement, non par des différences d'ordre architectural ou morphologique, mais par l'absence de vacuole lipidique dans les cellules juxta-capsu-

laires et la présence de petites vacuoles dans les cellules plus internes.

Hormis ce point, les éléments présentent un monomorphisme remarquable : ce sont de petites cellules polyédriques, tassées les unes contre les autres, à cytoplasme fortement basophile, à noyau rond ou ovalaire dont la chromatine se présente sous forme de sphérules au milieu desquelles on note la présence constante d'une motte chromatinienne. On peut donc noter, au niveau de cette glomérulaire : une zone externe dépourvue de lipides, une zone interne présentant de petites vacuoles graisseuses, zone qui se prolonge sans discontinuité par la couche fasciculée.

Le deuxième point nouveau réside dans l'apparition d'une troisième couche d'aspect pseudo-réticulaire. Cette zone est située à la partie interne de la fasciculée, entre cette dernière et les faisceaux conjonctifs, vestiges du coagulum central. Du point de vue topographique, les travées de cellules endocrines, poussées vers le centre par les processus mitotiques, paraissent buter sur ce noyau conjonctif central, se déformer en prenant un aspect en maille de grillage dont les cavités sont occupées par des capillaires de diamètre important; ces travées cellulaires s'infiltrent même entre les fibres du noyau conjonctif dont l'unité disparaît peu à peu et dont les éléments constitutionnels servent de soutien à cette zone réticulée.

Du point de vue cellulaire, les éléments ne diffèrent pas de ceux de la fasciculée. Cette zone, située à la partie moyenne de la glande, présente toujours les anciens types de cellules : majorité de type I, quelques éléments de type II enclavés entre les autres. Le stock de lipides est important, également réparti dans toute l'épaisseur de la couche apparaissant sous forme de petites vacuoles, qui donnent un aspect « mité » à ces cellules.

C'est à ce stade que l'on retrouve des adénomes corticaux dont la topographie générale confirme notre hypothèse au sujet de leur genèse.

**Quinzième jour** (fig. 7).

Ce stade ne fait que confirmer les faits observés le douzième jour. La glomérulaire, bien individualisée, montre des images superposables à celles d'une glande normale : petites cellules tassées les unes contre les autres, agencées en îlots séparés par des capillaires et par une fine charpente conjonctive.

La fasciculée ou zone intermédiaire, d'allure générale radiaire, est composée des deux types cellulaires : grosses cellules à cytoplasme clair, à noyaux volumineux et ponctués, et cellules plus petites à cytoplasme clair, à noyau petit et très chromatique. Entre les travées endocrines, on trouve de nombreux capillaires sinusoïdes et des fibroblastes du connectif de soutien. La zone interne, dont les éléments cellulaires ont colonisé le noyau central conjonctivo-hématique, se caractérise par une allure générale en maille de grillage; de nombreux capillaires occupent les espaces intercordonnaux. Les cellules glandulaires sont identiques à celles de la fasciculée, sans toutefois posséder une charge lipidique aussi importante.

Au sein des restes de la zone centrale apparaissent des vaisseaux dont la topographie générale rappelle celle de la veine surrénale. De nombreuses mitoses sont encore visibles au niveau des deux zones internes (fig. 8).

Ainsi, quinze jours après l'énucléation, l'aspect de la glande endocrine est superposable au point de vue histologique à une cortico-surrénale normale, mais ne possédant pas d'éléments médullo-surrénaux centraux.

**Trentième jour.**

La topographie est la même qu'au quinzième jour.

B. — ***Recherche histo-chimique des phosphatases alcalines.***

**1° Duodénum.**

Quel que soit le moment de la régénération, la réaction de

Gomori s'est toujours montrée positive au niveau des villosités duodénales. La présence de cette diastase est localisée à l'épithélium superficiel et aux endothéliums des capillaires voisins. Se basant sur ce fait, nous avons toujours prélevé un segment de duodénum simultanément avec le foie et le rein, le considérant comme témoin au cours des techniques histochimiques.

### 2° Rein.

Positive le premier jour, après l'énucléation, la réaction se négative le deuxième jour, redevient positive par la suite, hormis le septième jour, date à laquelle les reins prélevés sur les animaux du lot restent négatifs à la réaction de Gomori. Les coupes sur lesquelles la réaction de Gomori est positive, montrent que la présence de phosphatase alcaline est localisée à la partie apicale des cellules des tubes contournés, à la lumière de ces derniers, et à l'endothélium vasculaire des glomérules de Malpighi. Macroscopiquement, un rein sur lequel la recherche histo-chimique des phosphatases alcalines a été pratiquée montre deux zones : le cortex positif, c'est-à-dire noir, la médullaire négative, apparaissant en clair.

### 3° Foie.

La réaction de Gomori reste négative jusqu'au quinzième jour, date à laquelle il est possible de mettre en évidence une faible activité phosphatasique au niveau des noyaux des cellules hépatiques et des canalicules biliaires.

Les images obtenues le quinzième et le trentième jour sont superposables à celles obtenues sur un foie témoin. Il faut signaler le fait que les phosphatases cytoplasmiques ne sont jamais décelables. L'ensemble des résultats obtenus par la technique de Gomori, pour la recherche sur coupes de phosphatases alcalines au niveau du rein, du foie, et du duodénum est résumé sur le tableau suivant.

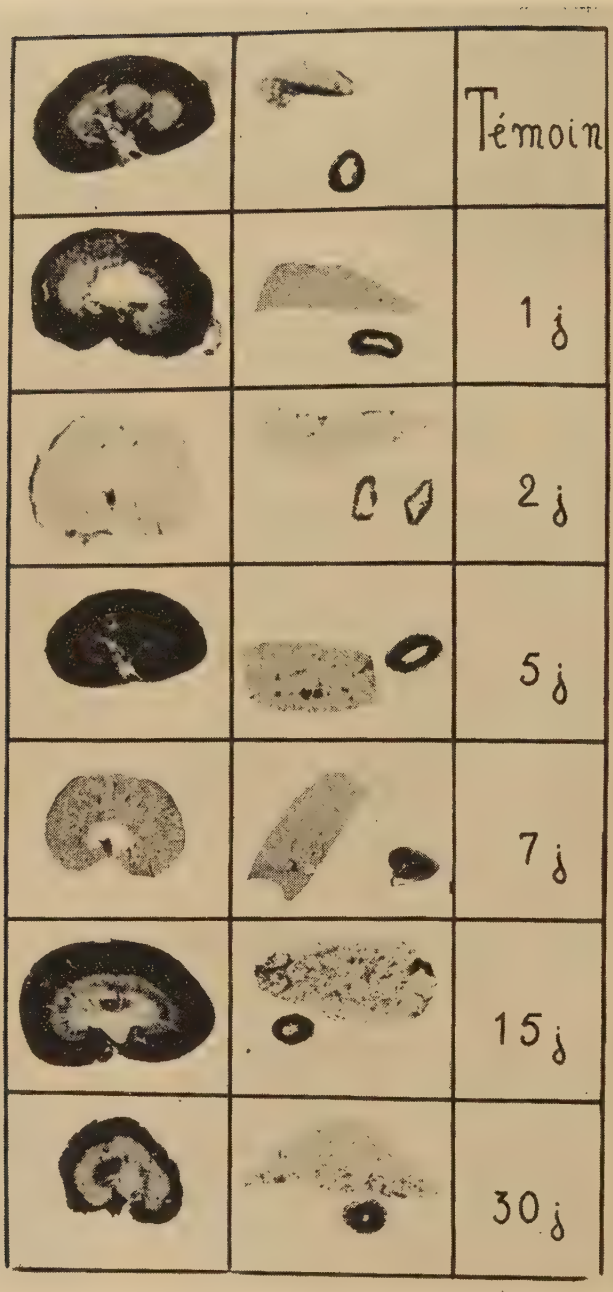


TABLEAU I

*Phosphatases alcalines*

Colonne de gauche, les reins; colonne centrale, le foie et le duodénum.

C. — ***Recherche histo-chimique du glycogène hépatique.***

Mis en évidence par la technique du carmin de Best, contrôlée par la gomme iodée, le glycogène apparaît sous forme d'un fin granulé dans l'intérieur du cytoplasme des cellules hépatiques. Le tableau suivant résume les résultats qui ne sont pas homogènes. On peut toutefois noter deux périodes de moindre activité : du deuxième au troisième jour et du dixième au douzième jour.

| Jours après l'Enucléation : | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 10 | 12 | 15 | 22 | 30 | Témoins |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycogène ..... | 0 | + | 0 | ++ | +++ | + | + | + | 0 | ++ | +++ | +++ | +++ |
| | +++ | 0 | 0 | + | +++ | +++ | +++ | ++ | + | +++ | +++ | +++ | ++ |
| | + | 0 | 0 | + | ++ | ++ | +++ | + | 0 | +++ | +++ | +++ | +++ |

D. — ***Recherche de l'activité de la surrénale régénérée chez le Rat castré.***

1° Histologie de la surrénale après castration.

a) *Témoin* (fig. 9). — La glande surrénale d'un castrat diffère peu de celle d'un Rat normal, hormis une augmentation de taille (Korenchevsky, 1930). Contre la capsule, la zone glomérulaire est constituée de petites cellules, de forme imprécise, disposées irrégulièrement. Leur cytoplasme est clair, renfermant de petites vacuoles. Le noyau est sphérique, petit, très chromatique. On dénote la présence constante d'une masse chromatinienne centrale. La fasciculée, dont l'agencement radiaire est typique, est composée de cellules de taille plus importante que celles qui constituent les deux couches voisines.

Les éléments sont polyédriques, à cytoplasme clair provenant d'une fine vacuolisation, à noyau volumineux, dont

la chromatine se présente sous un aspect poussiéreux, avec présence d'une motte chromatinienne centrale.

L'épaisseur de la réticulée est supérieure à celle d'une glande normale. Les cellules identiques à celles de la couche fasciculée sont agencées en cordons anastomosés renfermant des vacuoles de taille supérieure, au nombre de deux ou trois par cellule.

La médullaire ne nous intéresse pas, en raison de son absence au niveau de la glande régénérée.

b) *Structure histologique de la surrénale quinze jours après énucléation* (fig. 10). — Le quinzième jour après la castration et l'énucléation, la cortico-surrénale régénérée diffère d'une glande homologue de l'expérience précédente ou même du témoin.

Au point de vue histologique, la zonation n'est pas nette. La glomérulaire seule garde ses caractères originaux. Entre cette couche et le noyau fibreux central de la glande, se trouvent les éléments cellulaires en cordons, dissociés par de nombreux capillaires ectasiés, donnant un aspect monomorphe.

La cytologie apporte de nombreux détails.

Les cellules de la glomérulaire sont petites, tassées les unes contre les autres, à cytoplasme homogène, à noyau sphérique très chromatique.

La fasciculée et la réticulée présentent deux types cellulaires distincts :

— Des éléments acidophiles, disposés sans ordre précis, de grande taille, polyédriques, dont le cytoplasme jamais vacuolisé prend uniformément les colorants acides. Leur noyau est irrégulier, généralement situé au centre; leur charge de chromatine est très importante.

— Des cellules plus claires en plus grand nombre, de forme variable, présentent un cytoplasme qui renferme de très nombreuses vacuoles dont la taille varie jusqu'à occuper toute la cellule, refoulant le noyau à la périphérie, donnant des images en « chaton de bague » (fig. 11). Le noyau est

volumineux, rond ou ovalaire; leur stock chromatinien est réparti en motte centrale et en un fin réseau périphérique.

Entre ces éléments agencés en cordon plus ou moins anastomosés, se distinguent quelques cellules conjonctives formant des travées issues de la capsule périphérique. De nombreux capillaires sinusoïdes ectasiés dissocient ces cordons de cellules endocrines.

**2° Histo-chimie des effecteurs.**

a) *Les phosphatases alcalines* (cf. tableau).

*Le rein* des animaux témoins et celui des Rats castrés et énucléés présentent une réaction de Gomori positive. Les localisations sont les mêmes que celles décrites précédemment : portion apicale des cellules et lumière des tubes contournés.

*Le foie* des témoins renferment des phosphatases alcalines au niveau des noyaux cellulaires, des canalicules biliaires et moins intensément dans le cytoplasme. Les foies des animaux traités sont entièrement dépourvus d'enzymes.

*Le duodénum* s'est montré comme précédemment très fortement positif à la technique de Gomori, avec une localisation de l'activité phosphatasique identique à celle des animaux castrés, mais dont les surrénales sont intactes.

b) *Glycogène hépatique.* — Quinze jours après l'énucléation de la surrénale chez le Rat mâle castré, le foie présente en général une teneur en glycogène assez importante, lorsqu'on l'apprécie par les tests histo-chimiques. Mais l'augmentation histo-chimique sur coupes du glycogène hépatique n'est pas manifeste par rapport aux animaux non castrés. Il ne semble donc pas que la castration provoque une modification sensible et nettement appréciable sur coupes du glycogène hépatique.

| Animaux, W... | 3079 | 3080 | 3081 | 3082 | 3084 | 3085 | 3086 | 3088 | 3089 | Témoins |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycogène ... | + | 0 | ++ | ++ | +++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ |

3° **Réactions des vésicules séminales après régénération de la cortico-surrénale** (fig. 12 et 13).

Pour examiner l'éventuelle sécrétion de substances à activité androgène par la cortico-surrénale régénérée, nous avons recherché l'évolution du volume et de la cytologie des vésicules séminales du Rat castré (castration pratiquée avant l'énucléation de la surrénale). Quinze jours après l'énucléation, les vésicules séminales de ces animaux sont identiques à celles des témoins. La rapide régénération de la cortico-surrénale n'a pu empêcher l'involution des vésicules séminales après castration, ni restaurer l'aspect macroscopique et cytologique des vésicules séminales actives au point de vue sécrétoire.

Au terme de la régénération histologique de la cortico-surrénale, celle-ci ne paraît pas élaborer d'androgènes ou de composés andromimétiques, tout au moins en quantité suffisante pour restaurer la morphologie et la fonction des vésicules séminales.

# V

# DISCUSSION

## A. — *Les problèmes posés par la régénération du cortex surrénalien.*

### 1° Les différentes techniques d'expérimentation.

a) *Lieu de la régénération.* — Suivant la méthode de Greep et Deane (1949) nous avons pratiqué toutes nos expériences d'énucléation en laissant à leur place anatomique la capsule et la couche de cellules glomérulaires y adhérant.

Cette technique a été reprise pour explorer les problèmes de la zonation fonctionnelle, par Pellegrino (1951), Brogi (1954), Chester Jones et Wright (1954).

De nombreux auteurs ont essayé de modifier les facteurs expérimentaux en greffant l'implant, soit dans la masse musculaire sacro-lombaire (Brenner, Pattend, Wyman en 1953, Komrad et Wyman en 1951), soit au niveau du foie, du rein, de la rate (Butcher en 1948), soit dans l'ovaire (Ingle, Higgins et Nelson en 1938), soit au niveau de la paroi abdominale (Baker, Baillif en 1939).

b) *Variation dans les techniques utilisées.* — Celles-ci peuvent être ramenées à trois.

La première réside dans le choix des animaux utilisés. Il semble, en effet, difficile de pouvoir comparer des résultats expérimentaux, si les matériaux diffèrent; un même facteur peut provoquer des réactions diverses chez des Rats de souches différentes; ainsi, Brenner, Pattend, Wyman et nous-

même avons utilisé des Rats blancs de souche stabilisée; Greep et Deane ont expérimenté sur des Rats Long-Evans. Cette remarque explique peut-être la fréquence de la mortalité dans les lots d'animaux expérimentés au cours des premiers jours après l'énucléation, dans l'expérience de Greep et Deane, alors que pour notre part nous n'avons pas constaté le moindre décès, bien que nos Rats aient été gardés à température ambiante et n'aient pas reçu de régime spécial hyperchloruré. L'explication réside peut-être dans une sensibilité plus grande des Rats Long-Evans.

Les résultats que l'on peut attendre d'une autogreffe de surrénale et d'une régénération glandulaire après énucléation *in situ* ne sont pas superposables. Dans le cas de transplant d'un fragment plus ou moins gros de surrénale énucléé ou non, tel que l'ont pratiqué de nombreux auteurs, la capsule et le parenchyme glandulaire représentent, pour le milieu qui les reçoit, un corps étranger contre lequel l'organe va se défendre. Il en résulte, dans les jours qui suivent l'opération, une nécrose partielle du greffon, les cellules glandulaires plus fragiles étant les premières touchées.

D'autre part, la régénération après l'énucléation semble débuter aussitôt après l'acte chirurgical, alors que dans les cas d'autogreffe de fragments surrénaliens, il existe un temps de latence correspondant à la « prise » du greffon, comme il vient d'être vu plus haut.

Dans le cas où le transplant survit, un troisième point intervient : la circulation.

La circulation est primordiale pour l'activité d'une glande endocrine. Les néo-capillaires irriguent plus rapidement la capsule et le parenchyme restant, si ces tissus sont laissés à leur place anatomique. Dans les cas de transplant, la nouvelle circulation doit se créer de toutes pièces.

**2° Origine de la régénération tissulaire.**

a) *Les différentes théories :*

— *Origine capsulaire.* Après Zwemer, Wotton et Norkus

en 1938, Baker et Bailiff en 1939 démontrent le rôle de la capsule dans la régénération surrénalienne. Pour cela, ils pratiquent une double surrénalectomie, incisent les deux glandes, extirpent la plus grande partie du parenchyme glandulaire et greffent dans l'épaisseur de la paroi abdominale la capsule fibreuse et les restes de la couche glomérulaire y adhérant. Les animaux survivent sans régime spécial. Leur expérience porte sur des temps allant de un à trente jours après l'opération. Pour mettre en évidence les zones d'activité mitotiques, une solution de colchicine est injectée au Rat, neuf heures et demie avant de pratiquer les prélèvements pour les différentes recherches histologiques. Ces auteurs observent que, durant les trois premiers jours, la capsule est œdématiée et hyperémiée. Puis les cellules capsulaires migrent vers l'intérieur de la glande. Ces images sont accompagnées de nombreuses mitoses qui se localisent dans un plan parallèle à la surface de la capsule et situé dans sa moitié interne. La réticulée apparaît la troisième semaine. Dans un très petit nombre de cas, des îlots de tissu médullaire ont été retrouvés au niveau du noyau fibreux central. La régénération est complète le trentième jour.

D'autres expériences viennent appuyer cette théorie, dont celles de Baxter en 1946 et de Butcher en 1948. Cet auteur modifie les conditions du problème en greffant des fragments de surrénale dans le foie, dans la rate, dans le rein, c'est-à-dire dans des territoires de la circulation portale.

Butcher note une survie de ses Rats au trentième jour, dans une proportion de 71 % pour les greffes intrahépatiques, 85 % intraspléniques, 69 % intrarénales.

Le seizième jour, après l'acte chirurgical, le transplant se présente comme une enveloppe fibreuse renfermant une couche de cellules glandulaires cortico-surrénales, centrée par une masse de cellules nécrosées. Ce point paraît évident, car avant la régénération se produit un stade de nécrose parenchymateuse. Le trente-cinquième jour, les zones glomérulaires et fasciculées sont présentes, la réticulée n'est pas formée.

Dans le cas de greffe intrarénale, à partir du trente-cinquième jour, la présence du cortex régénéré est nettement visible; de plus, l'auteur retrouve incluses dans la capsule des cellules de type glomérulaire. A propos de ce fait, il faut rappeler les observations que nous avons faites au cours de nos expériences, montrant la présence de petits amas de cellules ayant des caractères endocrines et provenant certainement de cellules incluses entre les fibres conjonctives de la capsule lors de l'énucléation.

Tous ces auteurs admettent la transformation directe des fibroblastes capsulaires en cellules endocrines cortico-surrénales, aboutissant à la formation d'une nouvelle glande qui présente les caractères histologiques et endocrinologiques d'une cortico-surrénale normale.

— *Origine glomérulaire*. Greep et Deane, en 1949, reprennent cette question et s'efforcent, par une expérimentation similaire, de démontrer que la régénération se produit à partir des cellules glomérulaires résiduelles et non à partir des fibroblastes capsulaires. Les animaux utilisés au cours de leurs expériences sont des Rats mâles, de race Long-Evans. Ces auteurs pratiquent une énucléation bilatérale la plus complète possible, en laissant la capsule et le parenchyme résiduel à leur place anatomique. La durée varie de un à trente-deux jours. De nombreuses techniques histo-chimiques sont employées : noir Soudan, Schiff, fluorescence, pour explorer les progrès de la régénération et sa valeur fonctionnelle. Parallèlement, des prélèvements de sang sont effectués pour le dosage du sucre circulant dans le milieu intérieur. Les Rats sont soumis à un régime hyperchloruré.

Les résultats obtenus par ces auteurs sont à peu de choses près superposables aux nôtres. Toutefois, ils observent, le deuxième jour après l'intervention, un stade de nécrose concernant les restes parenchymateux, stade que nous n'avons jamais observé.

Au point de vue histologique, l'origine de la régénération réside, pour ces auteurs, dans les cellules glomérulaires

juxta-capsulaires. Everett, en 1949, greffe dans le rein un fragment de parenchyme surrénalien intéressant les zones du cortex. Les cellules se multiplient activement; l'auteur conclut de ces faits que la capsule n'est pas indispensable dans le processus de régénération.

En conclusion, Greep et Deane notent une restauration intégrale de la structure cortico-surrénalienne dont ils attribuent l'origine aux cellules glomérulaires. Récemment, Brenner, Pattend et Wyman, en 1953, font de nouvelles expériences, orientées surtout vers la cytologie. Ces auteurs surrénalectomisent bilatéralement des Rats mâles de race Wistar, coupent en deux les surrénales qu'ils greffent dans la musculature dorsale. Ces animaux reçoivent de l'eau salée à volonté. Les temps varient d'un à vingt et un jours; pour chaque stade, les glandes en voie de régénération sont prélevées, fixées au formol, coupées à la congélation et colorées au noir Soudan B.

Après l'implantation, ces auteurs observent une involution des cellules des zones fasciculées et réticulées; à ce phénomène se superpose un afflux de polynucléaires, de macrophages et même de cellules d'origine capsulaire dont le rôle dans la phagocytose est indéniable. Les auteurs insistent sur ce point, car des confusions peuvent être faites entre les cellules capsulaires à pouvoir phagocytaire et les cellules parenchymateuses, toutes deux renfermant des lipides dans leur cytoplasme.

Les tissus nécrosés disparaissent peu à peu pour devenir inapparents le douzième jour.

Au point de vue régénération proprement dite, l'origine glomérulaire de la surrénale néoformée paraît indéniable aux auteurs, qui décrivent cinq types cellulaires au niveau de la glomérulaire. Type :

| | |
|---|---|
| *Static glomerulosa cells* ..... | 1 à 2 jours |
| *Transitional glomerulosa cells* ..... | 6 jours |
| *Empty cortical cells* ..... | 7 à 10 jours |
| *Granulosa cortical cells* ..... | 11 à 14 jours |
| *Mature cortical cells* ..... | 16 à 21 jours |

Nous ne nous étendrons pas sur les différents caractères de ces types cellulaires basés sur la répartition intracytoplasmique des lipides. Brenner, Pattend et Wyman notent la présence de travées conjonctives d'origine capsulaire, qui limitent le parenchyme régénéré et la masse nécrotique centrale, mais ne trouvent jamais de cas permettant de penser à une transformation parenchymateuse des fibroblastes capsulaires.

En résumé, les auteurs observent une régénération complète de la cortico-surrénale vers le vingt et unième jour, mais notent toutefois l'absence de la zone soudanophobe et la présence au niveau de la fasciculée de « complexes sphériques » de nature indéterminée.

b) *Résultats personnels.* — Ainsi que nous l'avons dit plus haut, la régénération qui a suivi l'énucléation s'est révélée complète à partir du quinzième jour. Les mitoses ne se répartissent pas en zones bien définies, mais restent éparses dans les différentes couches glandulaires (fig. 4). Nous avons observé en outre la présence de rares mitoses (fig. 6) au niveau des fibroblastes capsulaires.

La présence de mitoses observée dans toute l'épaisseur du parenchyme régénéré ne permet donc pas d'assigner, au cours de la régénération à une zone privilégiée, le rôle de zone germinative chargée de reconstituer la cortico-surrénale. Il semble qu'au cours de ce processus, des cellules corticales, situées n'importe où dans le cortex en régénération, puissent se diviser et augmenter le contingent cellulaire. Mais il est possible, une fois la cortico-surrénale régénérée, qu'une zone se spécialise dans l'approvisionnement cellulaire de la corticale. Les phénomènes peuvent ne pas être superposables au cours d'une régénération intense, comme celle qui a lieu après énucléation, et la reconstitution d'un faible stock cellulaire dans une surrénale normale.

Le problème de la régénération cellulaire après énucléation soulève également celui de la zone germinative dans une cortico-surrénale normale.

La théorie de la migration cellulaire centripète (Gottschau, 1883), exige l'existence d'une zone périphérique jouant le rôle de zone germinative. Bien que des mitoses peuvent être décrites dans l'ensemble du cortex (Baxter, 1946), c'est pourtant dans la région externe qu'elles sont les plus nombreuses. On considère actuellement que c'est surtout la zone dite intermédiaire (Yoffey, 1953), ou soudanophobe (Deane et Greep, 1946), située à la jonction des zones glomérulaires et fasciculées, qui représente la région active au point de vue mitotique. Les variations cytologiques de cette zone comprennent les couches les plus internes de la glomérulaire et les couches les plus externes de la fasciculée, dépendant des variations hormonales entre A.C.T.H. et hormones corticales.

B. — ***Activités histo-physiologiques de la surrénale régénérée.***

**1° Travaux antérieurs.**

Le deuxième problème à envisager est celui de savoir si la glande régénérée joue le même rôle au sein de l'organisme qu'une cortico-surrénale chez un témoin. En 1949, Greep et Deane étudient les rapports existant entre les métabolismes glucidique et minéral et la régénération. De leurs résultats il résulte que, le cinquième jour qui suit l'énucléation, le taux de sucre dans le sang atteint 100 milligrammes par litre, alors que chez les animaux surrénalectomisés, un coma hypoglycémique apparaît le quatrième jour.

En 1951, Komrad et Wyman transplantent, chez des Rats, les surrénales au niveau de la musculature dorsale, et montrent que ces glandes sont de nouveau capables vers le dixième jour de protéger les animaux contre une injection intrapéritonéale renfermant 0,362 mg. d'histamine sous forme de phosphate d'histamine.

**2° Phosphatases alcalines.**

a) *Duodénum.* — Mises en évidence par Dempsey et Greep (1945) chez le Rat normal, les phosphatases alcalines ont été recherchées par Verne, en 1948, au niveau du tube digestif

de Rat surrénalectomisé. Cet auteur a montré que, dans ces conditions expérimentales, la réaction de Gomori diminue, sans toutefois se négativer complètement. Elle ne disparaît complètement que dans le cas où une castration accompagne la surrénalectomie. De ces faits, Verne suppose que l'activité phosphatasique du tube digestif et du duodénum en particulier est en grande partie sous la dépendance des surrénales. Pour notre part, nous n'avons jamais observé la moindre diminution de cette diastase, ce qui nous fait supposer que le reste du parenchyme glomérulaire ou les gonades suffisent à maintenir le taux de l'enzyme dans cette partie du tube digestif.

Afin d'exclure l'activité testiculaire qui peut, selon Verne et ses collaborateurs, expliquer la présence de phosphatases duodénales malgré l'absence de cortico-surrénales, nous avons étudié les répercussions de l'énucléation surrénalienne sur des Rats castrés. Ces animaux ont été sacrifiés dans les mêmes délais que la série de mâles non castrés.

Nous avons constamment retrouvé une activité phosphatasique positive au niveau du duodénum. Cependant, l'activité phosphatasique dans cette série était très fortement diminuée au niveau du rein, phénomène qui plaide en faveur d'un certain rôle de l'hormone sexuelle mâle dans le maintien partiel des phosphatases rénales détectées par la réaction de Gomori chez les Rats mâles énucléés.

b) *Rein.* — Au niveau de cet organe, il a toujours été possible de mettre en évidence une activité phosphatasique, hormis le deuxième et le septième jour. La disparition de l'enzyme le deuxième jour, suivie d'une réapparition, peut s'expliquer par l'étude histologique de la régénération. Il est permis de supposer soit que la mince couche de cellules corticales, trop sollicitée le premier jour, s'épuise, puis reprend une capacité suffisante le troisième jour, soit qu'il persiste durant vingt-quatre heures dans le sang circulant une quantité suffisante de corticostéroïdes, pour maintenir normale l'activité phosphatasique au sein des tissus de l'organisme.

Nous ne pouvons donner d'explication à la disparition transitoire de l'enzyme le septième jour, d'autant plus que cette date correspond, pour Brenner, Pattend et Wyman, à la reprise d'une activité endocrine subnormale de la glande en voie de régénération, et que nous ne savons pas avec certitude quels sont les principes corticaux qui règlent l'aspect histochimique de l'activité phosphatasique du rein.

c) *Foie.* — Cet organe reste dépourvu d'activité phosphatasique alcaline jusqu'au quinzième jour. La diastase persiste si la castration accompagne l'énucléation. Bien que n'ayant actuellement aucune explication satisfaisante du phénomène, il semble que le parenchyme glandulaire persistant après l'énucléation peut maintenir les phosphatases duodénales et rénales, pendant une période où il ne semble avoir aucune action sur les phosphatases trouvées dans le foie par la technique de Gomori. Mais si la castration est pratiquée en même temps que l'énucléation, la réaction de Gomori devient positive au niveau du foie.

### 3° Glycogène hépatique.

Tous les Rats chez lesquels nous avons pratiqué la recherche de glycogène ont été sacrifiés dans les mêmes conditions, à jeun depuis vingt-quatre heures. Nous nous sommes cantonnés à la détection histochimique du glycogène sur coupes. Cette méthode ne peut évidemment donner qu'une approximation des variations du glycogène hépatique. Il serait utile de refaire l'expérience avec des moyens biochimiques permettant d'obtenir des résultats quantitatifs (Van der Kleij, 1951).

La méthode du carmin de Best permet de mettre en évidence une très faible quantité de glycogène dans les trois jours qui suivent l'énucléation. Par la suite, le taux augmente au niveau du parenchyme hépatique. La mince zone de cortico-surrénale et l'apparition des premières travées fasciculées régénérées semblent suffire à maintenir une glycogenèse normale à ce niveau. Si l'on en juge d'après les tests histolo-

giques, Greep et Deane, en 1949, ont montré que le taux de glucose dans le sang redevient normal le cinquième jour. En 1948, Brownell et Hartman, expérimentant chez la Souris, estiment que le maximum de dépôt de glycogène se situe autour du vingt-neuvième jour suivant l'énucléation. Abood et Kocsis, en 1950, supposent que la glycogenèse hépatique est sous la dépendance de l'hypophyse antérieure, par l'intermédiaire de l'hormone cortico-stimulante ou A. C. T. H. et lors de l'énucléation il se produit une élévation du taux d'A. C. T. H. par diminution de l'excrétion des hormones cortico-surrénaliennes, ainsi que l'ont montré Teppermann, Gay, Engel et Long en 1943.

Quoi qu'il en soit, il semble que la cortico-surrénale, au cours des phénomènes de régénération, récupère très vite ses propriétés fonctionnelles alors qu'elle n'est constituée d'aucune zone définie. Cette conclusion, qui découle de notre étude histochimique, est confirmée par certaines études physiologiques. Les travaux de Pellegrino (1950 à 1952), ont montré qu'immédiatement après l'opération, le Rat énucléé est semblable au point de vue physiologique au Rat surrénalectomisé. Pellegrino et ses collaborateurs, Hartmann et Brownell, en 1947, 1948, ont montré qu'au cours de la régénération, la réapparition des différentes fonctions est graduelle. Du cinquième au quinzième jour, ces auteurs ont constaté la restauration des fonctions métaboliques intéressant les graisses, les glucides, les protéines. Du quinzième au trentième jour, la réapparition porte sur le contrôle cortical du tissu lymphoïde. Mais la glande régénérée semble rester déficiente dans le domaine du métabolisme de l'eau et du chlorure de sodium (Brownell, Hartmann et Reiman, 1950; Dexter et Stones, 1952; Chester Jones et Spalding, 1954).

Brogi, en 1954, utilisant comme test des fonctions cortico-surrénales, la résistance du Rat énucléé à l'administration intrapéritonéale d'une solution glucosée hypertonique, provoque quatre jours après l'énucléation, la mort de tous les animaux dans les six heures. Huit jours après l'énucléation.

la mortalité est inférieure à celle des animaux surrénalectomisés, mais supérieure à celle des normaux. Treize à vingt jours après, la résistance est analogue à celle des témoins. Pour Brogi, la résistance de l'animal énucléé paraît liée à la quantité de tissu cortical, beaucoup plus qu'à la redifférenciation des zones corticales typiques. C'est ainsi qu'entre le cinquième et le huitième jour, les aspects histologiques ne diffèrent guère au point de vue qualitatif, bien que le comportement physiologique au stress soit modifié.

Les troubles des métabolismes glucidiques et protéiques ont disparu lorsque l'animal devient résistant au choc déclenché par l'administration intrapéritonéale d'une solution glucosée hypertonique, alors que les troubles du métabolisme de l'eau, du sodium, et du potassium persistent. Brogi en conclut que les mécanismes de défense contre les stimuli sont indépendants du métabolisme de l'eau et des ions sodium et potassium.

Il ne semble donc pas, d'après ces travaux, qu'il y ait, au cours de la régénération, une zonation fonctionnelle. Les travées de la cortico-surrénale régénérée suffisent pour assurer rapidement des métabolismes essentiels, sans que l'on puisse parler d'une zonation histologique. Certains auteurs, comme Chester Jones Everett, pensent qu'il n'existe même pas, au niveau de la cortico-surrénale normale, une zonation fonctionnelle. Pour eux, la *glomérulosa* représente une zone de réserve des cellules corticales (« vegetative back-water of cortical cells »), que son existence est due à des raisons mécaniques et que son volume est le reflet de la quantité d'A.C.T.H. en circulation. Une élévation du taux d'A. C. T. H. provoquerait une augmentation du nombre des mitoses dans le cortex, en particulier dans la région externe de la fasciculée. Ce processus transformerait les cellules néoformées en cellules sécrétantes de type fasciculé. En même temps, les cellules de la *glomérulosa*, existant déjà, sont, pensent ces auteurs, transformées en cellules de la zone fasciculée. Lorsque la quantité d'A. C. T. H. présente dans l'économie

est moins grande, les cellules néoformées, dans la zone externe de la fasciculée, ne sont pas transformées en cellules du type fasciculé, mais s'ajouteraient au contingent des cellules de la zone glomérulée, qui augmente ainsi de volume.

**4° Vésicules séminales.**

On sait que dans certaines circonstances, et dans certaines espèces animales, la cortico-surrénale peut sécréter des substances du type androgène, en particulier lorsque les gonades ne sont pas encore fonctionnelles, ou lorsqu'on pratique l'ablation testiculaire, phénomène que l'on peut mettre en rapport avec la libération, à la suite de la castration, d'un taux supérieur d'hormones pituitaires. Ainsi. Woolley, de 1939 à 1949, montre que, dans certaines espèces de Souris de race pure, tant chez les mâles que chez les femelles, la castration, pratiquée dans les premiers jours de la vie, peut provoquer des tumeurs cortico-surrénaliennes, qui ont pour caractère d'être transmissible par greffe, et de posséder des capacités sécrétoires sexuelles à prédominance mâle ou femelle.

En 1941, Nelson et, en 1948, Katsh, Gordon et Charipper, greffant des fragments de surrénales au niveau des vésicules séminales de Rats castrés, notent une activité androgène décelable par l'examen de l'épithélium de ces vésicules séminales.

Ainsi que nous l'avons noté dans les résultats de nos expériences, nous n'avons remarqué aucune différence histologique ou macroscopique entre les vésicules séminales de castrats et celles des Rats ayant subi simultanément une énucléation bilatérale. Il ne semble donc pas que le parenchyme glandulaire du cortex en phase de régénération soit susceptible de sécréter des substances androgènes capables d'empêcher l'involution des vésicules séminales. Ces résultats se rapprochent des conclusions de Jost et Geloso en 1954, obtenues après greffes de surrénales embryonnaires sur des vésicules séminales de Rats castrés.

## CONCLUSIONS

I. — L'énucléation des deux glandes surrénales, la capsule restant en place, a été pratiquée chez des Rats blancs, mâles, adultes. Quinze jours après l'opération, la cortico-surrénale est régénérée et sa structure histologique est analogue à celle d'une glande normale, hormis la présence de tissu médullo-surrénal. Les progrès de la régénération sont suivis jour par jour, par prélèvement des pièces sur des animaux sacrifiés à intervalles variables.

Si la même opération est accompagnée d'une castration, la cortico-surrénale régénérée est plus volumineuse au bout de quinze jours que celle des animaux non castrés. La zonation est moins nette et l'aspect cytologique différent.

II. — Au début des processus de régénération, la glande se reconstitue à partir des cellules de la zone juxta-capsulaire, mais des mitoses sont présentes dans la capsule et dans toute l'épaisseur du parenchyme régénéré, de sorte qu'il est difficile d'assigner à une seule région le rôle de zone génératrice.

III. — L'activité histo-physiologique de la cortico-surrénale en voie de régénération a été explorée, d'une part par l'étude sur coupe de l'activité phosphatasique du rein, du duodénum et du foie, d'autre part par la recherche histochimique du glycogène hépatique chez le Rat normal ou castré.

L'éventuelle activité androgène de la cortico-surrénale en régénération a été recherchée en utilisant comme test la croissance et l'aspect de l'épithélium des vésicules séminales du Rat castré.

L'activité phosphatasique duodénale, mise en évidence par la technique de Gomori, reste constamment positive. Celle du rein est positive tout le temps de l'expérience, sauf le deuxième et le septième jour. Celle du foie ne devient nettement positive qu'après le quinzième jour.

La réaction histo-chimique du glycogène est très faible dans les premiers jours après l'opération, puis devient fortement positive, avec toutefois une diminution transitoire vers le douzième jour.

IV. — La castration simultanée ne modifie pas l'ensemble de ces phénomènes.

V. — La cortico-surrénale régénérée ne présente pas, le quinzième jour, d'activité androgène décelable sur les vésicules séminales du Rat castré préalablement.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Pour le Doyen,
*L'Assesseur,*
R. SIGALAS.

Vu, bon a imprimer
*Le Président,*
G. MAYER.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 8 décembre 1954.
*Le Recteur de l'Académie,*
E. DELAGE.

## BIBLIOGRAPHIE


Abood (L. G.) & Kocsis (J. J.). — Effect of A.C.T.H. on glycogenesis and glycosis in hypophysectomised Rats *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1950, **75**, 55-58.

Albright. — Cushing's syndrome, its pathological physiology. *Harvey lect.*, 1943, **38**, 123.

Alpert (M.). — Observations on the histophysiology on the adrenal gland of the golden Hamster. *Endocrinology*, 1950, **46**, 166.

Bachmann (R.). — Zur Frage der Zona Germinativa der Nebennierenrinde. *Klin. Wochensch.*, 1939, **18**, 783.

Baker (D. D.) & Baillif (R. M.). — Role of capsule in suprarenal regeneration studied with aid of Colchicine. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1939, **40**, 117-121.

Baxter (J. C.). — The growth cycle of the cells of the adrenal in the adult Rat. *Journ. Anat.*, 1946, **80**, 139.

Bergner (G. E.) & Deane (H. W.). — Effects of pituitary adrenocorticotropic hormone on the intact Rat, with special reference to cytochimical changes in the adrenal cortex. *Endocrinology*, 1948, **43**, 240-260.

Brenner (R. M.), Pattend (D. I.) & Wyman (L. C.). — Cellular changes during adrenocortical regeneration in the Rat. *Anat. Rec.* 1953, **117**, 759.

Brown-Séquard. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *C. R. Acad. Sc.* 1856, **43**, 422-425.

Brownell (K. A.) & Hartman (F. A.). — Increated glyconeogenetic factor production after adrenal enucleation. *Endocrinology*, 1948, **42**, 232-235.

Burill (M. W.) & Greene (R. R.). — Androgenic fonction of the adrenals in the immature male castrate Rat. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1939, **40**, 327-330.

Burrows (H.). — *Biological actions of sex hormones*, 1949, 2e éd., Cambridge University Press.

Butcher (E. O.). — Adrenal autotransplants with hematic portal drainage in the Rat. *Endocrinology*, 1949, **43**, 30-35.

Carnes (W. H.), Ragon (G.), Ferrebee (J. W.) & O'Neill (J.). — *Endocrinology*, 1941, **29**, 144.

Celestino da Costa (A.). — Note sur la cytogénèse des glandes surrénales du Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **67**.

— Cicatrisation des plaies de la surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **98**, 1005.

— Essais de régénération des tissus surrénaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 517.

— Histo-physiologie du cortex surrénal. *Ann. endocrin.*, 1951, **12**, 361-403.

— Réflexions sur les rapports entre les hormones de la corticale surrénale et la structure de cet organe. *Sem. Hospit. Paris*, 1951.

Celestino da Costa (Jaime). — A zona X da suprarenal do Nurganno. *Impr. Méd.*, 1941, **7**.

Chester, Jones (I.) & Spalding (M. H.). — The Rat adrenal after enucleation. *J. Endocrin.*, 1954, **10**, 251-261.

Clausen (F. W.) & Freudenberger (C. B.). — A comparison of the effects of male and female sex hormones on immature female Rats. *Endocrinology* 1939, **25**, 585-592.

Courrier (R.) et Poumeau-Delille (G.). — Action de la désoxycorticostérone sur la surrénale. *C. R. Soc. Biol.* 1942, **136**, 261.

— Action comparée de quelques stéroïdes sur le tractus génital mâle. *C. R. Soc. Biol.* 1942, **136**, 360-361.

Cramer (W.) & Horning (M. A.). — On the relationship between the male gonads and the adrenal gland. *Lancet*, 1937, **1**.

Deane (H. W.) & Greep (R. O.). — A morphological and histochemical study of the rat adrenal cortex after hypophysectomy, with comments on the liver. *Amer. Journ. Anat.*, 1946, **79**, 117.

— Restoration of zonation and secretory activity in the cortex after enucleation of the adrenal. *Anat. Rec.*, 1949, **103**, 438.

Deanesly (R.). — A study of the adrenal cortex in the Mouse and its location to the gonads. *Proc. Roy. Soc. London* 1928, **103**, 523-546.

Dempsey (E. W.), Greep (R. D.) & Deane (H. W.). — Changes in the distribution and concentration of alkaline phosphatases in tissues of the Rat after hypophysectomy or gonadectomy and after replacement therapy. *Endocrinology*, 1949, **44**, 88-103.

Ellison (E. T.) & Burch (J. C.). — The effect of œstrogenic substances upon the pituitary adrenals and ovaries. *Endocrinology*, 1936, **20**, 746-752.

Everett (N. B.). — Autoplastic and homoplastic transplantation of rat adrenal components to the kidney. *Anat. Rec.*, 1947, **97**, 334.

Feldman (J. D.). — Endocrine control of the adrenal gland. *Anat. Rec.*, 1951, **109**, 51.

Gomori (G. S.). — Microtechnical demonstration of phosphatases in tissue section. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 1939, **42**, 23.

Gottschau. — Struktur und embryonelle Entwickelung der Nebenniere bei Säugetieren. *Arch. Anat. physiol., Anat. Abt.* 1883.

Greef (R. O.) & Deane (H. W.). — The cytology and cytochemistry of the adrenal cortex. *Ann. New York Acad. Soc.*, 1949, **50**, 596.

— Histological, cytochimical and physiological observations on the regeneration of the Rat's adrenal. *Endocrinology* 1949, **45**, 42-56.

Greep (R. O.) & Jones (I. C.). — Steroid control of the pituitary. In : Pincus : *Rec. prog. in horm. Res.*, 1950, **5**, 197-262.

Guyon (L.) et Marois (M.). — Etude comparative des effets de la désoxycorticostérone, de la cortisone et l'œstradiol sur la cortico-surrénale du Magot de Barbarie (*Maccacus ecaudatus*). *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 1177-1182.

Hall (K.) & Korenchevsky (V.). — Effects of castration and of sexual hormones on adrenals of male Rats. *J. physiol.* 1938, **91**, 365-374.

Houssay (B. A.) et Sammartino (R.). — Modifications histologiques de la surrénale chez les Chiens hypophysoprives ou à tuber lésé. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, 717.

Howard-Miller (E.). — A transitory zone in the adrenal cortex wich shows age and sex relationship. *Amer. Journ. Anat.*, 1927, **40**.

Idzkowsky (H. J.) & Starkey (W. F.). — Effect of ovarian transplants on adrenal X zone of castrated male mice. *Endocrinology*, 1942, **31**, 493-497.

Ingle (D. J.). — The effects of administering large amounts of cortin on the adrenal cortices of normal and hypophysectomised Rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 1938, **124**, 369.

Ingle (D. J.) & Higgins (G. M.). — Auto transplantation and regeneration of the adrenal gland. *Endocrinology*, 1938, **22**, 458-464.

Ingle (D. J.), Higgins (G. M.) & Nilson (H. W.). — Homeoplastic transplantation of adrenal glands in Rats of imbred strains. *Amer. Journ. of physiol.*, 1938, **121**, 650-656.

Jones (I. Ch.). — The relationship of the mouse adrenal cortex to the pituitary. *Endocrinology*, 1949, **45**, 514-536.

Jost (A.) et Geloso (J.-P.). — Recherche de l'activité androgène de la surrénale par la greffe sur la vésicule séminale de Rats castrés. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 474-477.

Katsh (S.), Gordon (A. S.) & Charipper (H. A.). — The andromimetic action of adrenal cortical transplants to the seminal vesicle of the adult Rat. *Anat. Rec.*, 1948, **101**, 47-57.

Komrad (E. L.) & Wyman (L. C.). — Histamine tolerance in Rats with intra muscular adrenocortical transplant. *Endocrinology*, 1951, **49**, 481-483.

Korenchevsky (V.). — The influence of cryptorchidism and of castration on body weight, fat deposition, the sexual and endocrine organs of male Rats. *Journ. Path. and Bact.*, 1930, **33**, 607-636.

Lacassagne (A.) et Raynaud (A.). — Action de l'œstrine sur la zone X et le cortex de la surrénale chez la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 1186-1189.

Leiby (G. M.). — Effect of theelol on weight, of pituitary adrenal and thyroid. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1933, **31**, 15-17.

Levin (L.). — The effects of several varieties of stress on the cholesterol content of the adrenal glands and the serin of Rats. *Endocrinology*, 1945, **37**, 34-43.

Long (C. N. H.), Katzin (B.) & Fry (E. G.). — The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 1940, **26**, 309-351.

Mac Even (C. S.), Selye (H.) & Collip (J. B.). — Effect of testosterone on somatic growth. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1937, **36**, 390-394.

Mac Farland (W. E.). — Adrenal cortical function independant of direct nervous action. A neurological study of normal, denervated and transplanted adrenal glands of albino Rat. *Journ. exper. Zool.*, 1944, **95**, 345.

Martin (S. J.). — Effect of certain endocrine secretions on the X zone of the adrenal cortex of Mouse. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1930, **28**, 41-42.

Mazer (M.) & Mazer (C. H.). — The effect of prolonged testosterone propionate administration on the immature and adult female Rat. *Endocrinology*, 1939, **24**, 175-180.

Mitchell (A. J.) & Wislocki (G. B.). — Selective Staining of Glycogen by amoniacal silver nitrate : a new method. *Anat. Rec.*, 1944, **90**, 261-266.

Mulon (P.). — Divisions nucléaires et rôle germinatif de la couche glomérulaire des capsules surrénales du Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 592-595.

Nelson (W. O.). — Production of sex hormones in the adrenals. *Anat. Rec.*, 1941, **81**, 97.

Pinto (R. M.). — Interrelations of adrenal and sex glands in parabiotic Rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 1945, **144**, 652-657.

Pomerat (C. M.), Breckenridge (C. G.) & Gordon (L.). — Homoplastic adrenal grafts to cerebral cortex of Rat. *Endocrinology*, 1944, **34**, 60-68.

Reichstein (T.) & Shoppee (C. W.). — Hormones of adrenal cortex. *Vitamins and Hormones*, 1943, **1**, 345-413.

Selye (M.) & Albert (S.). — Age factor in responsiveness of pituitary and adrenals to folliculoids. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1942, **50**, 159-161.

Skelton (F. R.), Fortier (C.) & Selye (H.). — Some chemical and morphological changes elicited in the adrenal by stilbœstrol and L. H. P. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1949, **71**, 120-121.

Soulairac (A.). — Action de la lactoflavine sur la phosphatase alcaline de l'intestin et du rein du Rat surrénalectomisé. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 779.

Stilling (H.). — Uber das Ergebnis der Transplantation von Nebennierengewebe. *Beitr. Z. Path. Anat. u. Z. allg. Path.*, Iena, 1905, **36**, 480-486.

Stoerk (O.) & Von Haberer (H.). — Beitrag zur Morphologie des Nebennierenmarkes. *Arch. f. Mikr. Anat.*, Bonn, 1908, **72**, 481-496.

Swann (H. G.). — The pituitary adreno-cortical relationships. *Physiol. Rev.*, 1940, **20**, 493.

Teppermann, Gay (F. L.), Engel & Long (C. N. H.). — A review of adrenal cortical hypertrophy. *Endocrinology*, 1943, **32**, 373.

Turner (C. D.). — Homotransplantation of suprarenal glands from prepuberal Rats into the eyes of adult hosts. *Anat. Rec.*, 1939, **73**, 145-162.

Van der Kleij (B. J.). — A rapid determination of glycogen in tissues. *Bioch. Biophy. acta*, 1951, **7**, 481, 482.

Verne (J.) et Hébert (S.). — Etude histochimique des phosphatases alcalines de l'intestin du Rat dans leurs rapports avec la cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 300-301.

— Les hormones sexuelles et l'activité mise en évidence histochimiquement de la phosphatase alcaline de l'intestin chez le Rat surrénalectomisé. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 201.

Verne (J.). — Le rôle de la cortico-surrénale dans l'activation de la phosphatase alcaline de l'intestin. *Ann. d'Endocrin.*, 1951, **12**, 810-814.

— Les critères histo-chimiques de l'activité fonctionnelle de la cortico-surrénale des Mammifères. *Arch. Anat. Hist. Embryol.*, 1952, **34**, 437-444.

Von Verzar (J.). — Meine Erfahrungen uber Wundheilung. *Acta oto-laryng.*, 1939, **27**, 72-81.

Weinstein (M. J.), Schiller (J.) & Chariffer (H. A.). — Estrogenic activity of a adrenal transplants to the uterus of ovariectomized Rats. *Anat. Rec.*, 1950, **108**, 441-456.

Winter (C. A.) & Emery (F. E.). — Compensatory adrenal hypertrophy in the Rat as influenced by sex, castration time and thyroidectomy. *Anat. Rec.*, 1936, **66**, 401-409.

Wolfe (J. M.) & Hamilton (J. B.). — Action of testosterone propionate on the structure of the anterior pituitary of the female Rat which particular reference to the effects of prolonged administration on the levels of cells. *Endocrinology*, 1939, **25**, 572-584.

Woolley (G. W.). — The adrenal cortex and its tumors. *Ann. New York. Acad. Sc.*, 1949, **50**, 616-626.

Zwemer (R. L.). — A study of adrenal cortex morphology. *Amer. Journ. Anat.*, 1936, **12**, 107-114.

Zwemer (R. L.), Wotton (R. M.) & Norkins (M. G.). — A study of corticoadrenal cortex. *Anat. Rec.*, 1938, **72**, 249.

— — —

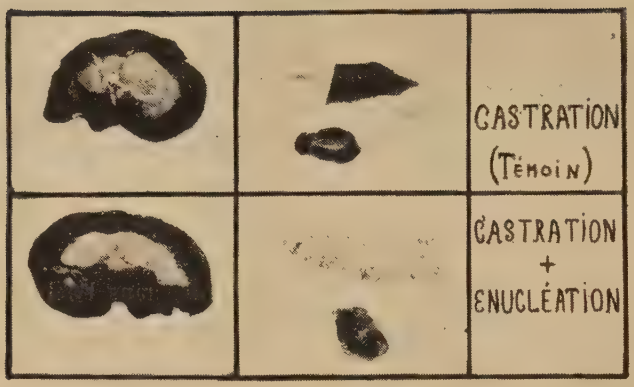


TABLEAU II

*Phosphatases alcalines.*
Colonne de gauche, les reins; colonne centrale, le foie et le duodénum.

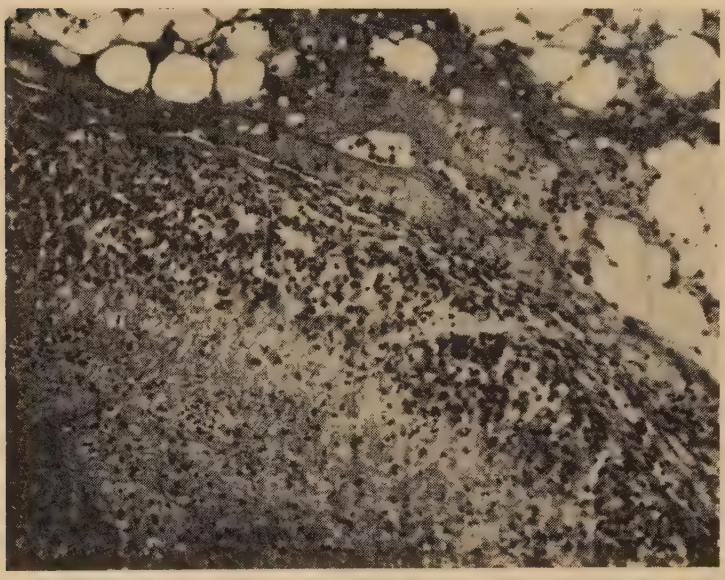

Fig. 1. — *Cortico-surrénale.* Régénération au premier jour.

Noter les cellules corticales juxta-capsulaires.
Hémalun éosine (G : × 150).

Fig. 2. — *Cortico-surrénale.* Régénération au deuxième jour. Hémalun éosine (G : × 150).

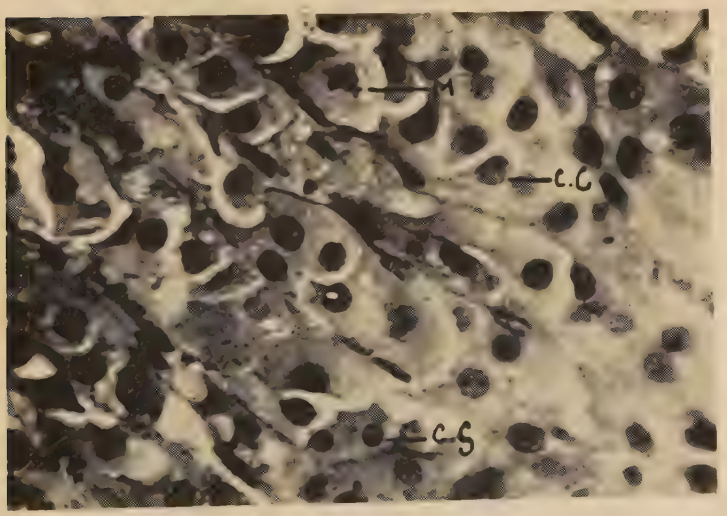


Fig. 3. — *Cellules claires* (*C. C.*) *et sombres* (*C. S.*) au niveau de la fasciculée d'une cortico-surrénale trois jours après énucléation. Présence d'une mitose.

Hémalun éosine (G : × 550).

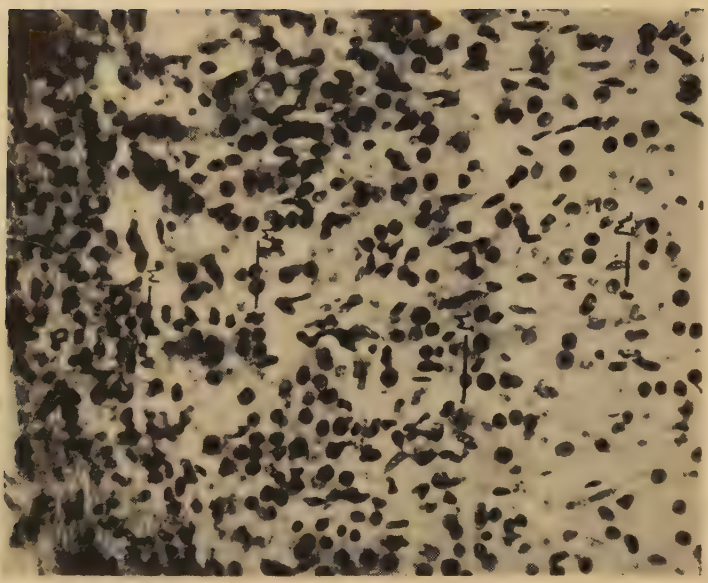

Fig. 4. — *Nombreuses mitoses disséminées* quatre jours après énucléation. Hémalun éosine (G : × 340).

Fig. 5. — *Cortico-surrénale.* Régénération au septième jour. Noter le coagulum fibrineux central en voie d'organisation. Hémalun éosine (G : × 150).

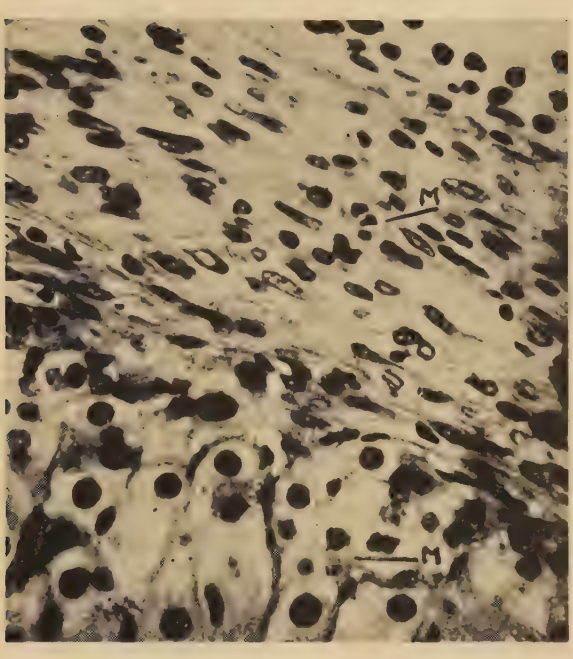

Fig. 6. — *Présence de mitoses* dans la capsule et la couche glomérulaire. Régénération au septième jour. Hémalun éosine (G : × 630).

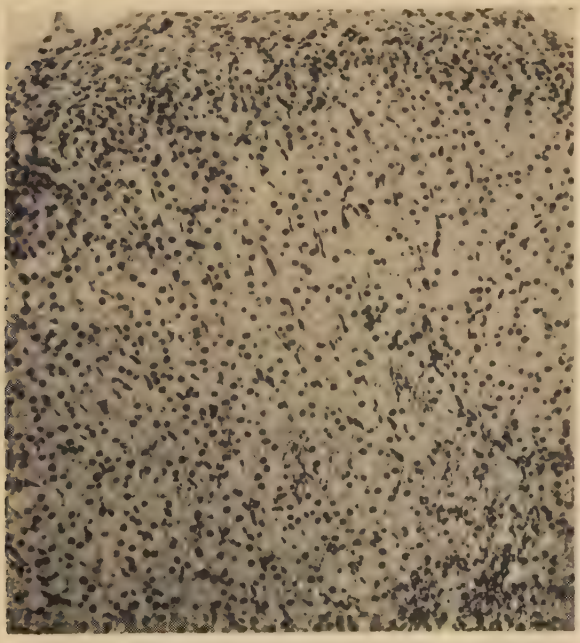

Fig. 7. — *Cortico-surrénale.* Régénération au quinzième jour. Hémalun éosine (G : × 120).

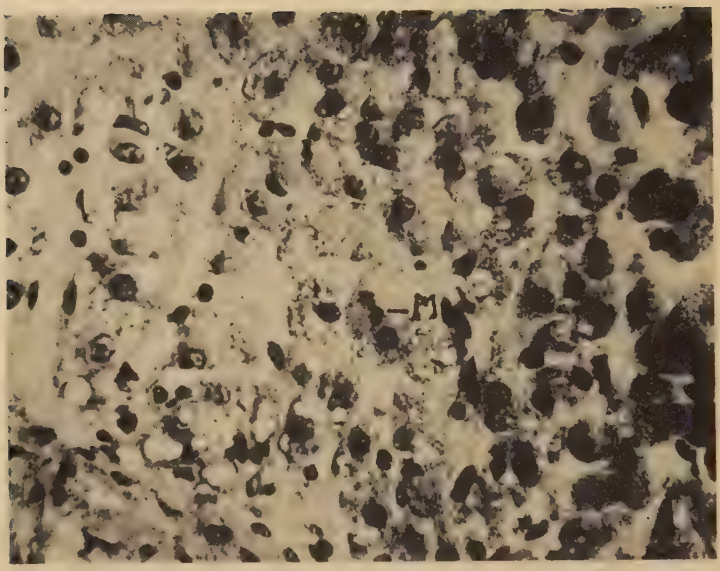

FIG. 8. — *Mitose* au niveau de la réticulée d'une cortico-surrénale au quinzième jour après énucléation.
Hémalun éosine (G : × 630).

FIG. 9. — *Surrénale témoin* d'un castrat.
Hémalun éosine (G : × 420).

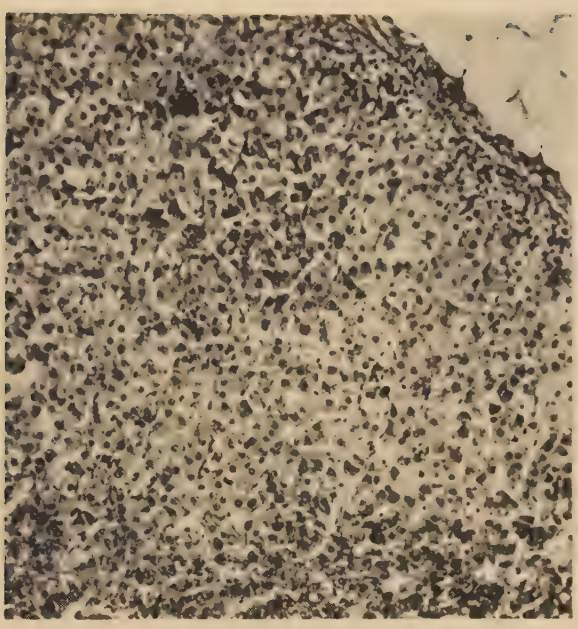

Fig. 10. — *Surrénale.* Castration + énucléation : au quinzième jour. Hémalun éosine (G : × 120).

Fig. 11 — *Aspect en « chaton de bague ».* Cellules de la zone la plus interne de la corticale régénérée. Castration + régénération : au quinzième jour.
Hémalun éosine (G. : × 550).

Fig. 12. — *Vésicules séminales.* Témoin castration.
(G : × 1,3).

Fig. 13. — *Vésicules séminales.* Castration + énucléation. Pas de différence avec le témoin (fig 12).
(G : × 1,3).

Dépôt légal effectué en 1955 (1er trimestre).

24107. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1955.